STUDIEN

ÜBER

HERZGIFTE

VON

RUDOLF BOEHM

DR. MED.

MIT EINER LITHOGRAPHIRTEN TAFEL.

WÜRZBURG.

A. STUBER'S BUCHHANDLUNG.

1871.



Inhalt.



Einleitung.

Durch das erfolgreiche Studium der Chemie der Alkaloide, im Besonderen die genauere Erforschung der chemischen Constitution der Pflanzengifte wurden die Pharmakologen in den Stand gesetzt, mit bekannten, constanten Grössen zu arbeiten und bei ihren Untersuchungen das Unwesentliche vom Wesentlichen zu trennen.

Dieser erfreuliche Fortschritt hatte in kurzer Zeit die Folge, dass zahlreiche Forscher von verschiedenen Gesichtspunkten aus dieses wichtige Gebiet zu bearbeiten anfingen, und dass auch die Physiologen dasselbe in den Bereich ihrer Untersuchungen zogen.

Mit den Arbeiten Kölliker's, Claude Bernard's und v. Bezold's ist das Studium der Pflanzengifte und ihrer Beziehungen zum thierischen Organismus Gegenstand wirklich naturwissenschaftlicher Forschung geworden. —

Während die mineralischen Gifte ihre schädliche Wirkung entweder dem Umstand verdanken, dass sie, in den thierischen Organismus gebracht, mit den Eiweisskörpern der Gewebe so rasch in chemische Verbindung treten, dass die Continuität der Gewebe und ihre Leistungsfähigkeit direct und unmittel-

bar zerstört wird, oder dass sie das Blut derjenigen physikalischen Eigenschaften berauben, welche für die Fortdauer des Lebens unentbehrlich sind, sehen wir, dass sich die Pflanzengifte dem thierischen Leibe gegenüber in ganz entgegengesetzter Weise verhalten. Die giftigen Alkaloide, in ihren Elementen selbst Bestandtheile des Thierleibes, greifen weder die Gewebe direct an, noch bringen sie im Blute Veränderungen hervor, die durch irgend eines der uns zu Gebote stehenden Beobachtungsmittel nachweisbar wären. Alle bis jetzt bekannten Thatsachen drängen vielmehr zu der Annahme, dass diese Stoffe mit den Elementen des Nervensystems in Wechselbeziehungen treten.

Es ist vor der Hand unmöglich, sich über den Modus dieser Wechselbeziehungen eine Vorstellung zu machen, und es wäre ein müssiges Bestreben, darüber Hypothesen aufzustellen. Nichts destoweniger kennen wir bereits eine Anzahl von Thatsachen, deren sorgfältige Erwägung uns manchen interessanten Gesichtspunkt eröffnet.

In erster Linie gehört hierher der Umstand, dass fast alle Alkaloide vornehmlich auf die Nervenzellen — die Ganglienkörper sowohl der eigentlichen Centralorgane als auch der in den übrigen Organen des Körpers gelegenen Nervencentra — wirken, und dass von den meisten dieser Gifte minimale Mengen hinreichen, um das volle Mass der ihnen eigenthümlichen Wirkung hervorzubringen.

Halten wir diese Thatsache mit der zweiten zusammen, dass die Wirkung sämmtlicher Alkaloide, wenn sie nicht in absolut tödlichen Dosen gegeben werden, eine vorübergehende ist, dass die durch die Giftwirkung modificirte oder aufgehobene Functionsfähigkeit der Nervenelemente in kürzerer oder längerer Zeit von selbst wieder ad integrum sich restituirt, bedenken wir ferner, dass es Alkaloide gibt, deren Wirkungen sich gegenseitig wie Plus und Minus mit grösster

Sicherheit aufheben, so können wir unmöglich annehmen, dass diese Gifte im Organismus anatomische Gewebsveränderungen hervorbringen. Ihre Wirkungsweise muss vielmehr in das Gebiet jener dunkeln Vorgänge verwiesen werden, die auf Wechselwirkungen zwischen der elementaren Zelle und den chemischen Bestandtheilen der „flüssigen Gewebe" beruhen. Wenn man überhaupt zu der Annahme berechtigt ist, dass die Nervenzelle der Sitz der wichtigsten vitalen Vorgänge ist, so darf man bei der unendlichen Zahl und Manchfaltigkeit dieser Lebensheerde auch erwarten, dass die Wechselwirkungen zwischen Nervenzelle und Blutbestandtheilen unendlich manchfaltige sein werden. Lässt man nun zum Blute noch jene complicirten Molecüle hinzutreten, die wir eben Alkaloide nennen, so wird dadurch naturlich eine neue Reihe von Modificationen jener Wechselwirkungen hervorgerufen.

Von wie grossem Einflusse gerade die chemische Constitution der Stoffe auf die Art ihrer physiologischen Wirkung ist, dafur haben Brown u. Fraser in neuester Zeit den schlagendsten Beweis geliefert. Sie fanden, dass wenn man in einer Reihe von Alkaloiden ein Atom Wasserstoff durch eine Molecul Methyl oder Aethyl ersetzt, auch die physiologische Wirkung das methylirten Alkaloid's eine ganz andere wird als die des unmethylirten Giftes war. So bekommen eine Anzahl von Alkaloiden, worunter z. B. Strychnin, Atropin, Delphinin, durch die Methylirung ganz die physiologischen Eigenschaften des Curarins*) und verlieren diejenigen specifischen Wirkungen, die ihnen im unmethylirten Zustande zukommen.

*) Buchheim hat diese Gifte genauer auf ihre physiologische Wirkung geprüft. Vid.: Buchheim und Loos, die pharmakologische Gruppe des Curarin. (Eckhard's Beiträge.)

Die uns zu Gebote stehenden Thatsachen gestatten indessen noch weitere positive Schlüsse. Es ist unverkennbar, dass den verschiedenen Alkaloiden ganz besondere Beziehungen zu bestimmten Provinzen von Nervenzellen zukommen, seien diese nun im centralen Nervensystem selbst oder in irgend einem andern Organ des Körpers gelegen. Diese Thatsache ist so sicher festgestellt, dass man sich ihrer häufig selbst in der Praxis bedient, um das Vorhandensein eines bestimmten Giftes nachzuweisen oder auszuschliessen. Weist dieses Factum nicht auf eine fundamentale Verschiedenheit der Nervenelemente selbst hin? Die auf ganz bestimmte Nervenbezirke beschränkte — man möchte sagen „locale" Wirkung der einzelnen Alkaloide ist eine der wichtigsten und werthvollsten Thatsachen, welche diese Stoffe zu physiologischen Reagentien macht, deren man sich vielleicht später bei physiologischen Untersuchungen ebenso allgemein bedienen wird, wie jetzt des Inductionsstromes zur Bestimmung der Erregbarkeit eines Nerven oder Muskels. Auf der andern Seite gibt uns die Wirkung dieser Gifte zuweilen dadurch werthvolle Anhaltspunkte, dass das eine auf mehrere äusserlich getrennte Organe in der nämlichen Weise einwirkt, während ein anderes auf die gleichen Organe gerade die entgegengesetzte Wirkung äussert. So wird die Annahme einer analogen physiologischen Einrichtung der betreffenden Organe wahrscheinlich gemacht, ja unter Umständen, wenn andere Thatsachen zur Seite stehen, sogar bewiesen.

Berücksichtigen wir ferner, dass wir durch den Besitz genauerer Kenntnisse über die Alkaloidwirkungen im Stande sind, bei physiologischen Untersuchungen den störenden Einfluss ganzer Gebiete von Nervenzellen auszuschliessen und zwar ebenso vollständig, als ob wir den anatomischen Zusammenhang aufgehoben hätten, und dass es uns dadurch möglich wird, uns über die Function anderer Nervengebiete

zu unterrichten, so wird wohl Niemand leugnen, dass das Studium der Alkaloide, wenn es auch nicht an und für sich schon wichtig genug wäre, namentlich um des Werthes willen, welchen es für die Ausbildung physiologischer Methoden besitzt, allgemeine Beachtung verdient.

Die bisherigen Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Gifte wurden in der Regel so angestellt, dass man die Wirkungen ein und desselben Giftes auf die verschiedenen Organe und Systeme des Organismus prüfte. Ich habe es mir für die vorliegende Arbeit zur Aufgabe gemacht, den umgekehrten Weg einzuschlagen*). Ich versuchte, die Wirkungen mehrerer Gifte auf ein bestimmtes Organ genauer zu studiren, weil ich glaube, dass man auf diese Weise mit einer geringeren Zahl physiologisch unbekannter Grössen arbeitet als bei der anderen Methode. Ich wählte das Herz der Frösche. Freilich wurde mir diese Aufgabe bedeutend erleichtert durch eine Reihe vortrefflicher Arbeiten, die über diesen Gegenstand in der neuesten Literatur vorhanden sind. Ich unterliess es indessen nicht, mich von der Richtigkeit der von Anderen gewonnenen Resultate stets durch eigene Versuche zu überzeugen.

Ueber einige bis jetzt in dieser Richtung noch nicht genauer bearbeitete Gifte habe ich grössere Versuchsreihen angestellt. Leider wurde ich durch den Krieg mitten aus meinen Untersuchungen herausgerissen, so dass ich auf die ursprünglich angestrebte Vollständigkeit in mancher Richtung verzichten musste. Möge die Arbeit darob als eine kurze kritisch-experimentelle Skizze mit Nachsicht aufgenommen und beurtheilt werden.

*) Dieselbe Methode hat vor mir schon BUCHHEIM mit Erfolg bei den verschiedenen Muskelgiften angewandt. (Vergl. hierüber die unter seiner Leitung angestellten Untersuchungen über den Einfluss gewisser Gifte auf die Zuckungscurve des Froschmuskels von WEYLAND und EISENMENGER.

Reizt man bei einem Frosche das peripherische Ende des blosgelegten, durchschnittenen Halsvagus mit dem inducirten electrischen Strom, so erfolgt meistens augenblicklich diastolischer Herzstillstand.*) Dieser Erfolg ist ein vorübergehender und macht, wenn die Dauer der Reizung nur 5—10 Sekunden betrug, wenige Sekunden nach dem Aufhören des Reizes der wiederkehrenden rhythmischen Herzbewegung Platz. Werden Reize von längerer Dauer oder mehrere rasch aufeinander folgende Reize durch das blosliegende peripherische Vagusende geschickt, so kehrt die regelmässige Herzbewegung schon während des Reizens selbst wieder und dieses hat keinen weiteren Einfluss mehr auf die Herzthätigkeit. (Ermüdung?). Die längste Dauer des Stillstandes, die bis jetzt durch Vagusreizung hervorgebracht werden konnte, betrug 6 Minuten. (v. Bezold.**)

Desgleichen kann man durch electrische Reizung des Venensinus und des Vorhofs des Froschherzens einen sofortigen diastolischen Herzstillstand erzielen. (E. Weber.) Dieser Stillstand ist aber ebenso vorübergehend wie der, den man durch Reizung des peripherischen Vagusendes herbeiführt.

Einen Herzstillstand von der Dauer mehrerer Stunden beobachtete A. B. Meyer***), wenn er eine bestimmte Stelle zwischen Venensinus und Vorhof in bestimmter Weise längere Zeit electrisch reizte.

Fragt man nun nach dem Grunde dieser merkwürdigen

---

*) Das prompte Eintreffen dieser Erscheinung hängt sehr bedeutend von der Individualität der Frösche ab. Es giebt viele Thiere, bei denen man auf noch so energische Reizung des Vagus absolut keine Wirkung erfolgen sieht. Man muss daher bei Giftuntersuchungen immer die Erregbarkeit des Vagus zuerst genau prüfen, ehe man zur Application des Giftes schreitet.

**) Virchow's Archiv 1858. S. 18.

***) A. B. Meyer, „Das Hemmungs-Nervensystem des Herzens.“ Berlin 1869.

Erscheinungen, so erhält man die fast übereinstimmende Antwort dass es sich um eine Reizung von ganglиösen Nervencentren handle, welche die Herzbewegung zu hemmen, ja vollständig zu sistiren im Stande sind. Sie sind in die Wand des Froschherzens — hauptsächlich an der Grenze zwischen Venensinus und Vorhof — eingestreut und stehen mit den Endästen des Herzvagus in anatomischer Verbindung. Man hat diese Nervenapparate das Hemmungscentrum im Herzen genannt.

Nach Voranstellung dieser allbekannten fundamentalen Sätze aus der Herzphysiologie können wir nun zu der Betrachtung der Wirkungen übergehen, die eine Reihe von Pflanzengiften auf den Bewegungsmechanismus des Froschherzens zu äussern vermag.

I.

Die Atropingruppe und das Muscarin.

v. Bezold*) hat für die Säugethiere experimentell nachgewiesen, dass die peripherische Reizung des durchschnittenen Halsvagus keinen Effect auf die Herzbewegung mehr hat, wenn man ein Thier vorher mit einer kleinen Gabe von Atropinum sulfuricum vergiftet hat. Diese Thatsache, die inzwischen eine mehrfache experimentelle Bestätigung erfuhr, wies Schmiedeberg**) nun auch für den Frosch nach. Ich selbst habe mich durch viele Experimente davon überzeugt, dass gerade das Froschherz zur Demonstration dieser interessanten Thatsache in ausgezeichneter Weise geeignet ist. Während vor der Vergiftung das Herz sowohl auf Vagusreizung als auf Sinusreizung sofort stillgestanden war, sind nach der Vergiftung mit Atropin beide Arten des Reizens vollständig wirkungslos geworden; das Herz setzt seine rhythmischen Contractionen ununterbrochen fort, ja die Reizung des Vagus hat jetzt zuweilen sogar eine Zunahme der Frequenz der Herzschläge zur Folge.

---

*) Ueber die physiologischer Wirkungen des schwefelsauren Atropins. Würzburg, Physiolog. Untersuchungen I.

**) Schmiedeberg und Koppe. Das Muscarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes etc. Leipzig 1869.

Im Uebrigen bewirkt das Atropin nicht die geringste Veränderung in der Herzthätigkeit, die auch nach grossen Dosen nicht im mindesten gestört erscheint, wie denn überhaupt Frösche durch das Atropin nicht besonders afficirt werden.

Ausser dem Atropin kommt dieselbe Wirkung auf den Herzvagus noch zwei andern Giften zu, die der nämlichen Pflanzenfamilie entstammen und auch im Uebrigen ein dem Atropin analoges Verhalten zeigen, nämlich dem Daturin und dem Hyoscyamin. Ihre Wirkung auf den Herzvagus ist mit der des Atropins vollkommen identisch und höchstens graduell einigermassen verschieden, was auch zuweilen auf der Verschiedenheit der Präparate beruhen mag. Ich habe auf minimale Dosen von Hyoscyamin die Wirkung auf den Vagus sofort eintreten sehen.

Das Daturin, das auch die gleiche Elementarzusammensetzung hat wie das Atropin, wird von vielen als gar kein für sich bestehender Stoff, sondern eben nur als Atropin betrachtet, das anstatt aus der Tollkirsche aus dem Stechapfel dargestellt ist.

v. Bezold war der Erste, der die Atropinwirkung auf eine Lähmung der im Herzen gelegenen Nervenendigungen des Hemmungsvagus zurückführte. Durch diese Erklärung war das Atropin ein Analogon des Curare geworden, das in der nämlichen Weise, wie das Atropin auf die Nervenendigungen des Herzvagus, auf sämmtliche Nervenendigungen der motorischen Nerven innerhalb der willkürlichen Muskeln einwirkt. (Kölliker*). Sämmtliche Forscher, die nach v. Bezold das Atropin untersucht haben, stimmen mit ihm in der Deutung der Giftwirkung als Lähmung der Hemmungscentra im Froschherzen überein. Es wäre indessen, wie ich

*) Noch interessanter wird diese Analogie dadurch, dass das Atropin ausserdem noch fast alle übrigen Apparate lähmt, die mit unwillkürlichen Muskeln versehen sind (Iris Darm, Blase.)

glaube, geeigneter, anstatt von einer Lähmung nur von einer bedeutenden Herabsetzung der Erregbarkeit dieser Centra zu sprechen, indem nach den herrschenden Anschauungen über die Hemmungsvorrichtungen eine complete Lähmung dieser nicht wohl vereinbar ist mit dem ungestörten Fortbestehen der rhythmischen Thätigkeit des Herzens, die immer noch eine Thätigkeit der hemmenden Vorrichtungen im Herzen voraussetzt.

Die zuweilen beobachtete Erscheinung, dass auf Vagusreizung bei Atropinvergiftung Beschleunigung des Herzschlages erfolgt, könnte die Annahme rechtfertigen, dass die excitomotorischen Centren, die, wie durch Schmiedeberg *) und Truhart**) nachgewiesen wurde, ebenfalls vom Halsvagus des Frosches aus in Erregung versetzt werden können, da in diesem auch Beschleunigungsfasern verlaufen, bei der Atropinvergiftung nicht afficirt oder sogar vielleicht in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit versetzt werden. —

Im Muscarin, dem giftigen Alkoloide des Fliegenpilzes hat Schmiedeberg***) eine Substanz entdeckt, die einen wunderbaren Antagonismus zu allen Wirkungen des Atropins zeigt. Dieses Gift bringt schon in den minimalsten Dosen einen completen diastolischen Herzstillstand zu Stande, gerade wie wir ihn nach Vagus- und Sinusreizung am unvergifteten Thiere auftreten sehen, nur mit dem Unterschied, dass der Muscarinstillstand stundenlang anhält, wenn man sich sonstiger Eingriffe enthält. Das Muscarinherz ist nicht gelähmt. Während des Stillstands selbst löst jede mechanische oder electrische Reizung des Herzens eine oder mehrere rhythmische Contractionen der Ventrikel aus. Die

*) Ueber einige Giftwirkungen am Froschherzen. Arbeiten aus dem physiologischen Institut zu Leipzig 1870.

**) Ein Beitrag zur Nicotinwirkung. Dissert. Dorpat 1869.

***) Das Muscarin etc.

Vorhöfe bleiben auch jetzt noch im diastolischen Stillstand; sie nehmen an der durch den Reiz ausgelösten Bewegung keinen Antheil, wiewohl sie denselben, wenn sie selbst der Ort des Reizes sind, auf die Ventrikel fortpflanzen.*) Da dieses Verhalten sich mit der Annahme irgend welcher Lähmung im Herzen nicht zusammenreimen liess, so erklärte sie SCHMIEDEBERG als die Folge einer durch das Gift hervorgebrachten Reizung der Hemmungscentren im Herzen. Dass die Erscheinung nicht im centralen Nervensystem ihren Grund hat, war leicht dadurch nachzuweisen, dass sie auch noch auftrat, wenn sämmtliche nervösen Communicationen des Herzens mit den nervösen Centralorganen aufgehoben waren.

Die Annahme einer Reizung der Hemmungscentren durch das Muscarin wurde nun durch eine Combination von Atropin- und Muscarinvergiftung auf das Glänzendste bestätigt. Das durch Muscarin zum Stillstand gezwungene Herz fängt fast momentan wieder zu pulsiren an, wenn man dem vergifteten Thier eine Spur Atropin gibt — die erhöhten Wider-

*) Dieses merkwürdige Verhalten glaubt SCHMIEDEBERG (l. c. p. 33.) am besten durch die Annahme erklären zu können, dass die bewegungshemmenden Vorrichtungen in den Vorhöfen stärker vertreten sind, als in den Ventrikeln, so dass auch die Muscarinwirkung auf die Vorhöfe eine stärkere sein wird als auf die Ventrikel. (Diese Vermuthung wird auch durch die Thatsache bestärkt, dass die Vorhöfe nach Muscarinvergiftung oft schon längere Zeit in Diastole stillstehen, während die Ventrikel noch rhythmische, wenn auch verlangsamte Contractionen machen.) Werden nun die bewegungserregenden Centren mechanisch oder electrisch gereizt, so ist der Reiz wohl im Stande im Ventrikel über die im Zustande der Erregung befindlichen Hemmungscentra momentan die Oberhand zu bekommen, während dies bei der stärkeren Hemmung in den Vorhöfen nicht möglich ist.

Es ist natürlich ebenso gut die Annahme berechtigt, dass das Uebergewicht auf der anderen Seite gelegen ist, dass nämlich die bewegungerregenden Centren im Ventrikel stärker vertreten sind als in den Vorhöfen, und fragt es sich eben nur, mit welcher von beiden Annahmen bis jetzt die meisten Thatsachen im Einklang stehen.

stände werden durch die Herabsetzung der Erregbarkeit des Hemmungscentrums, die das Atropin setzt, wieder hinweggeräumt. Diese Wirkung ist nun eine so gründliche, dass eine weitere Vergiftung mit Muscarin ebenso wenig einen Erfolg mehr hat, als die Einwirkung des electrischen Reizes auf den Vagus eines mit Atropin vergifteten Herzens.

Wenn man die Gifte in umgekehrter Reihenfolge, nämlich zuerst das Atropin und dann das Muscarin einwirken lässt, so beobachtet man folgendes Verhalten. Der Muscarinstillstand bleibt zunächst aus. Der Reiz ist nicht ausreichend, um die vorhandene Lähmung sofort zu übercompensiren; wohl aber sieht man sich die Zahl der Herzcontractionen bald unter dem Einfluss der Muscarinwirkung bedeutend vermindern. Auf diese Weise wird die Erregbarkeit des Hemmungscentrums allmälig durch die reizende Wirkung des Muscarins wieder hergestellt. Applicirt man nun nochmals Atropin, so kehrt das Herz sofort wieder zu seiner ursprünglichen Schlagzahl zurück — die Muscarinreizung wird durch das lähmende Atropin alsbald wieder beseitigt.

Ich war durch die Güte des Herrn Professors Schmiedeberg, der mir einen Theil des von ihm selbst dargestellten Muscarins bereitwilligst abtrat, in dem Stand gesetzt, seine sämmtlichen Versuche nachzumachen, und kann die von ihm gewonnenen Resultate im vollsten Masse bestätigen. Daturin und Hyoscyamin verhalten sich in allen Einzelheiten ebenso zum Muscarin, wie das Atropin.

Wir haben also im Atropin und Muscarin zwei Gifte, von denen das eine die Erregbarkeit der als Hemmungscentren bezeichneten ganglиösen Organe des Froschherzens aufhebt, während das andere dieselben Organe in den höchsten Grad der Erregung zu versetzen im Stande ist — ein vollkommener physiologischer Antagonismus.

II.

Nicotin.

Das Nicotin ist in den letzten Jahren zu häufig Gegenstand physiologischer Untersuchungen gewesen, und die Literatur über diesen Gegenstand zu bedeutend, als dass ich in der vorliegenden Skizze eine ausführliche Besprechung derselben*) bieten könnte.

Es wird hier genügen, wenn ich die Ergebnisse der beiden letzten Arbeiten, die ohnehin auf alle vorausgehenden die gebührende Rücksicht nehmen, hier kurz mittheile. Ich habe es auch unterlassen, hier eigene Versuchsprotocolle abdrucken zu lassen, weil die Resultate meiner Versuche über das Nicotin mit denen meiner Vorgänger im Wesentlichen vollständig übereinstimmen. Die jüngsten Untersuchungen über das Nicotin, resp. seine Wirkung auf das Froschherz sind die Arbeiten von TRUHART**) und SCHMIEDEBERG***), unter welch' letzteres Leitung ersterer seine Arbeit ausgeführt hat.

---

*) Vergl. HUSEMANN. Die Pflanzenstoffe in chemischer, physiologischer, pharmacologischer und toxicologischer Hinsicht etc. Berlin 1870, pag. 456 ff.

**) HERMANN TRUHART. Ein Beitrag zur Nicotinwirkung. Inaug. Diss. Dorpat 1869.

***) O. SCHMIEDEBERG. Untersuchungen über einige Giftwirkungen am Froschherzen. (Arbeiten aus der physiologischen Anstalt z. Leipzig. Jahrgang 1870, pag. 41.)

Während frühere Forscher als Wirkung des Nicotin auf das Froschherz meistens nur eine allmälige Herabsetzung der gesammten Herzthätigkeit angeben, die mit Vernichtung der hemmenden Wirkung der Reizung des Nervus vagus verbunden ist, fanden TRUHART und SCHMIEDEBERG, wenn sie Dosen von $^1/_6 - ^1/_{10}$ mgr. anwandten, dass man mit dem Nicotin, einen diastolischen Herzstillstand von der Dauer von 1 - $1^1/_2$ Minuten erzeugen kann, dem ebenfalls eine Verlangsamung der Herzschläge vorauszugehen pflegt. Dieser Stillstand geht dann im weiteren Verlauf wieder in die regelmässige wenn auch bedeutend geschwächte Herzthätigkeit über, die grössere Dosen schon von vorneherein hervorrufen.

Da nun in diesem zweiten Stadium der Nicotinwirkung Reizung des blosgelegten Nervus vagus keinen Herzstillstand mehr zur Folge hat, so ist wohl anzunehmen, dass das Nicotin nach einer kurzdauernden Reizung der Hemmungsorgane, die nur bei minimalen Dosen scharf hervortritt, die Erregbarkeit der Hemmungscentra vom Nervus vagus aus vollständig aufhebt, und sich, während es im ersten Stadium dem Muscarin ähnlich wirkt, im zweiten dem Atropin analog verhält.

Doch erweist sich die letztere Analogie durchaus nicht als eine vollständige. Während es nämlich am Atropinherz weiterhin nicht möglich ist, weder durch Sinusreizung noch durch Muscarinvergiftung einen Herzstillstand hervorzubringen, gelingt beides am Herzen, das vorher mit Nicotin vergiftet worden war. TRUHART und SCHMIEDEBERG schliessen daraus, dass die Angriffspunkte der Wirkung des Atropins und der des Nicotins unmöglich die gleichen sein können, und nehmen an, dass, während das Atropin dieselben Organe lähme, welche das Muscarin reize, nämlich die eigentlichen Hemmungscentra, das Nicotin seine lähmende Wirkung nur auf ein zwischen dem Stamm des Vagus und den eigentlichen

hemmenden Nervencentren gelegenes hypothetisches Verbindungsstück erstrecke.

Eine weitere höchst interessante Wirkung des Nicotins besteht darin, dass, wenn man den Vagus eines nicotinisirten Frosches einer etwa 15—20 Secunden dauernden electrischen Reizung aussetzt, in der nächsten halben Minute eine deutliche Beschleunigung der Herzschläge erfolgt. Diese Beschleunigung beträgt, wie ich aus den Versuchsprotocollen Truhart's entnehme, 4—20 Schläge in der Minute, und es dauert immer 2—3 Minuten, ehe das Herz zu seiner früheren Schlagzahl zurückkehrt. Es ist vorzüglich bemerkenswerth, dass diese Wirkung auch erst nach verhältnissmässig langer Reizdauer eintritt und ebenso langsam wieder verschwindet — also ein langes Stadium latenter Reizung und eine bedeutende Nachwirkung dieses Phaenomen auszeichnen. Ich habe mich von der Richtigkeit der letzteren Thatsachen bei meinen Versuchen vielfach überzeugen können*) und besonders eine noch viel länger dauernde Nachwirkung beobachtet, als ich sie in Truhart's Protocollen verzeichnet finde.**)

Diese Steigerung der Pulsfrequenz durch Reizung des Vagusstammes wird von Schmiedeberg und Truhart durch die Annahme erklärt, dass im Vagus ausser den hemmenden auch solche Fasern verlaufen, die sich mit den excitirenden Centren in Verbindung setzen — wirkliche Beschleunigungsfasern, welche von der lähmenden Wirkung des Nicotins unberührt bleiben. Es wäre demnach auch beim Frosche der Weg gefunden, auf welchen der Herzschlag vom centralen Nervensystem aus eine Beschleunigung erfahren kann, eine Entdeckung, der man gewiss ihre grosse Bedeutung für

*) Siehe unten Aconitin, S. 25.

**) Vergl. auch die in Schmiedeberg's Abhandlung enthaltene Curve.

die gesammte Herzphysiologie nicht absprechen kann. Was die nähere Begründung des von SCHMIEDEBERG und TRUHART gezogenen Schlusses betrifft, so muss ich hier auf die Originalabhandlungen verweisen und kann nur noch hinzufügen, dass auch ich bei meinen Versuchen an Nicotinfröschen die Reizung des Vagus stets von einer Beschleunigung der Herzschläge gefolgt sah, ja sogar im Stande war, durch die Reizung dieser Fasern das auf anderem Wege (durch ein Muskelgift) zum Stillstand gekommene Herz wieder zum Schlagen zu bringen.*)

Wir haben nun noch anzufügen, wie sich das Nicotin zum Atropin und umgekehrt das Atropin zum Nicotin verhält.

An einem vorher atropinisirten Herzen kommt die primäre Wirkung des Nicotins (Verlangsamung, diastolischer Stillstand) nicht zu Stande, weil hier die Organe, die gereizt werden sollten, sich schon im Zustande beinahe auf Null herabgesunkener Erregbarkeit befinden. Bei der kurzen Dauer des ersten Stadiums der Nicotinwirkung lässt sich auch nicht feststellen, ob umgekehrt das Atropin die durch das Nicotin primär geschaffene Reizung der Hemmungsorgane aufzuheben im Stande ist. Im weiteren Verlauf aber macht das Atropin die unvollständige Lähmung der Hemmungscentra, die das zweite Stadium der Nicotinwirkung charakterisirt, zu einer vollständigen, so dass nun auch durch Sinusreizung und Muscarin kein Stillstand mehr hervorgerufen werden kann.

Der primäre Muscarinstillstand, kann, wie sich von vornherein erwarten liess, durch Nicotin nicht aufgehoben werden, und ist diese Thatsache, die ich als Ergänzung den Resultaten der früheren Arbeiten aus eigener experimenteller

---

*) Siehe unten S. 25.

Erfahrung hinzufügen kann, ein fernerer Beweis, dass das Nicotin die Erregbarkeit der eigentlichen Hemmungscentra des Froschherzens nicht aufzuheben im Stande ist.

Das Nicotin nimmt demnach, wenn es auch im ersten Stadium seiner Wirkung eine grosse Analogie mit dem Muscarin zeigt, doch in Folge seines charakteristischen Verhaltens zu den Beschleunigungsnerven des Herzens eine selbstständige Stellung in der Reihe der Herzgifte ein und kann mit keinem anderen Gifte identificirt werden. —

Wir wenden uns nun zu der Betrachtung eines weiteren Herzgiftes, des Aconitin, das, da es gleichfalls zu dem excito-motorischen Herznervensystem in Beziehung tritt, sich naturgemäss an das Nicotin anschliesst.

III.

Aconitin.*)

Die physiologische Wirkung des Aconitins auf das Froschherz wurde zuerst von Ascharumow**) genauer untersucht. Dieser Forscher fand, dass das Gift in Dosen von 0,005 gm. das Herz zum diastolischen Stillstand bringe, nachdem es zuvor bisweilen eine Verlangsamung, bisweilen auch eine Beschleunigung des Herzschlages hervorgebracht hat. Auf den Vagus wirkt nach Ascharumow das Aconitin lähmend, indem Reizung des peripherischen Endes nach der Vergiftung keinen Stillstand mehr hervorzubringen im Stande ist.

Ich habe die Untersuchung der Wirkung des Aconitins auf das Froschherz von Neuem aufgenommen und bin dabei zu folgenden Resultaten gelangt.

Spritzte ich Fröschen die von Ascharumow angewandten Minimaldosen (5—20 mgr.) Aconitinum muriaticum in den Lymphsack des Oberschenkels ein, so bemerkte ich am blosgelegten Herzen schon nach wenigen Minuten, dass die Contractionen unregelmässig wurden. Diese Unregelmässigkeiten traten durchgehends zuerst an den Vorhöfen auf. Nach einiger Zeit steigerten sich die Erscheinungen zu wirklichen Herzkrämpfen. Das Herz, in all seinen Theilen strotzend gefüllt, machte eigenthümliche, wurmförmige

---

*) Ich bediente mich des gewöhnlichen deutschen Aconitins, das ich von Merk in Darmstadt bezog und in sehr verdünnter Salzsäure löste.

**) Du Bois Reymond und Reichert's Archiv. 1866.

peristaltische Bewegungen und zwar in solcher Raschheit, dass man den näheren Verlauf nicht beobachten konnte. Diese Krämpfe traten in unregelmässigen Paroxysmen auf, die anfangs von längeren, später von kürzeren Perioden unterbrochen waren, in welchen das Herz wieder mehr oder weniger regelmässig rhythmisch arbeitete, wobei ich indessen schon früh beobachten konnte, dass die Thätigkeit der Ventrikel weit hinter derjenigen der Vorhöfe zurückblieb. Letztere machten nämlich die 3—6fache Anzahl von Schlägen als die Ventrikel.

Nachdem dieses Abwechseln von Krämpfen und rhythmischen Contractionen je nach der Grösse der Dose mehr oder weniger lang gedauert hatte, änderte sich das Bild allmälig. Das Herz fing an, nach je 6—8 ziemlich regelmässigen Schlägen immer längere Zeit in halber Diastole oder, besser gesagt, in Erschlaffung stillzustehen. Die Stillstände dauerten anfangs nur etwa 10—15 Secunden, wurden aber, wenn man mechanische Reizungen und sonstige Eingriffe vermied, allmälig immer länger und die zwischen ihnen eintretenden Herzbewegungen immer schwächer und oberflächlicher. Es dauerte indessen, wenn man nicht sehr grosse Dosen anwandte, immerhin geraume Zeit, bis die Herzthätigkeit vollkommen erlosch.

Besonders beobachtete ich an den Vorhöfen noch nach mehreren Stunden zeitweise schwache Contractionen, wenn die Thätigkeit der Ventrikel schon vollkommen aufgehört hatte. An letzteren nimmt man im letzten Stadium ihrer Thätigkeit nur noch ganz oberflächliche Bewegungen wahr. Das Herz macht hier ganz den Eindruck, als ob die Muskelmasse nicht mehr im Stande wäre, dem noch lange Zeit ganz regelmässig rhythmisch erfolgenden Reize oder Impuls zur Bewegung zu gehorchen. Nach 5—7 Stunden hatte indessen immer auch die letzte Spur von Bewegung aufgehört.

Dies war der Verlauf der Vergiftungserscheinungen in allen denjenigen Fällen, wo ich mich absichtlich aller weiteren Eingriffe enthielt und das Thier möglichst wenig verletzte. Mechanische Reizungen des Herzens brachten im letzten Stadium der Vergiftung oft noch Bewegungen hervor, und es schien mir, als ob man durch solche den Eintritt definitiven Stillstandes zuweilen noch um einige Zeit verzögern könnte.

Nachdem ich mir durch diese Versuchsreihe von der Wirkungsweise grösserer Aconitingaben ein allgemeines Bild verschafft hatte, das allerdings mit den Angaben Ascharumow's übereinstimmte, war es meine weitere Aufgabe, zu untersuchen, in welcher Weise die Erscheinungen von der Grösse der Dosen abhängig sind. Ich konnte nach den Versuchen Ascharumow's und den Ergebnissen der oben angeführten schon a priori annehmen, dass ich noch lange nicht mit Minimaldosen gearbeitet hatte, und ich ging daher sofort daran, die Wirkung von Bruchtheilen eines Milligramms genauer zu studiren.

Es wurde wie gewöhnlich zuerst das Herz unter möglichster Vermeidung von Blutungen blosgelegt und seine Schlagzahl vor der Vergiftung längere Zeit genau verzeichnet. Gab ich dann minimale Dosen von Aconitin (0,0001—0,001 grm.) so erfolgte constant in allen Versuchen eine mehr oder weniger bedeutende Beschleunigung des Herzschlags (um 10—30 Schläge in der Minute).

In einigen Fällen sah ich diese Beschleunigung allmälig wieder zurückgehen und das Herz sich wieder vollständig erholen, in den meisten Fällen aber bildete dieselbe nur das erste Stadium einer weiteren Erscheinungsreihe, die sich allmälig immer mehr dem oben geschilderten Bilde der Vergiftung mit grösseren Dosen näherte. Nachdem die Beschleunigung 10 Minuten bei vollkommener Regelmässigkeit

der Herzbewegungen gedauert hat, beginnen sich die oben schon beschriebenen Krämpfe einzustellen und zwar bei weitem deutlicher und praegnanter als bei grossen Dosen. Vorhöfe und Ventrikel nehmen in gleicher Weise an den Krampfen theil, die immer ganz plötzlich und ohne vorhergegangene Unregelmässigkeiten im Herzschlage eintreten. Das Hauptmoment der Rhythmik des Herzschlags, das Abwechseln von Systole und Diastole in regelmässigen Intervallen, hat aufgehört, und es ist unmöglich, das sich darbietende Phaenomen zu beschreiben. Der Herzmuskel bemüht sich vergebens seinen Inhalt auszutreiben — er schlendert ihn gleichsam von einer Ecke des Herzens in die andere — und so wälzt sich eine auf kleine Strecken beschränkte Diastole in wurmförmigen Bewegungen über das ganze Herz hin. Auf dieses zweite Stadium der Krämpfe, das wir weiter unten noch näher zu besprechen haben, folgt auch hier ein Stadium der Ermattung, das in der oben geschilderten Weise, wenn auch in viel längerer Zeit, allmälig in den Stillstand des ganzen Herzens übergeht.

Es galt nun ferner, zu untersuchen, in welcher Weise sich der Vagus und das Hemmungscentrum bei dieser Vergiftung verhält.

Die hierauf zielenden Experimente wurden nach der allbekannten Methode angestellt, indem man den blosgelegten Nerven durchschnitt, seine Reizbarkeit prüfte und dann erst das Thier vergiftete.

Die Reizung nach der Vergiftung bringt noch einige Zeit lang eine deutliche Verlangsamung, sofort aber keinen Stillstand des Herzens mehr hervor, und zuletzt hört jeder Einfluss der Vagusreizung auf die Zahl der Herzschläge auf, was auch mit den Ergebnissen der Versuche von Ascharumow im Einklange steht. Ebenso verhält es sich mit der Sinusreizung, die ebenfalls zuletzt ohne jeden Erfolg bleibt.

Reizt man das durch Aconitinvergiftung zum Stillstand gekommene Herz mechanisch oder electrisch, so erfolgt gewöhnlich nichts, wenn man den Reiz an der Spitze des Ventrikels anbringt, während eine Reizung von den Vorhöfen aus häufig noch im Stande ist, mehrere rhythmische Contractionen der Vorhöfe und der Kammern auszulösen.

Um noch weitere Aufschlüsse über das Wesen der Aconitinwirkung auf das Herz zu erhalten, stellte ich Versuche über das Verhalten der Aconitinwirkung zu anderen Giftwirkungen an, und zwar prüfte ich zunächst das Verhalten des Aconitin zum Muscarin. —

Aconitin-Muscarin. Man muss das Muscarin, um brauchbare Resultate zu erhalten, im ersten Stadium der Aconitinwirkung, dem der Beschleunigung anwenden, da es im zweiten oder dritten Stadium schwer zu constatiren ist, ob man es mit Muscarin- oder Aconitinstillstand zu thun hat. Ich fand übrigens in mehreren Versuchen, dass im letzten Stadium der Aconitinwirkung das Muscarin überhaupt nicht mehr modificirend auf die Bewegungen des absterbenden Herzens einzuwirken im Stande ist. Applicirt man hingegen das Alkaloid des Fliegenpilzes im erstem Stadium, nachdem man sich von dem sicheren Vorhandensein einer wirklichen Aconitinwirkung überzeugt hat, so tritt der Muscarinstillstand sofort aufs prompteste ein, so dass man also von vorneherein eine Identität des Aconitins mit dem Atropin positiv in Abrede stellen kann.

Indessen ist der durch das Muscarin am aconitinisirten Herzen hervorgebrachte Stillstand in einigen wichtigen Punkten von dem gewöhnlichen Muscarinstillstande verschieden.

Während bei letzterem der Stillstand constant zuerst an den Vorhöfen eintritt, stehen am aconitisirten Herzen immer zuerst die Ventrikel still, während die Vorhöfe oft

noch $\frac{1}{2}$—2 Minuten lang fortpulsiren, bis endlich auch sie in voller Diastole ihre Bewegungen sistiren.

Während ferner beim gewöhnlichen Muscarinherz schon eine leise Berührung des Ventrikels genügt, um sofort eine Herzcontraction hervorzurufen, bleiben mechanische Reize, die man auf den Ventrikel des zuerst aconitinisirten und dann erst muscarinisirten Herzens einwirken lässt, erfolglos, und nur von den Vorhöfen aus kann das Herz vorübergehend in Bewegung versetzt werden.

Ebenso wie der gewöhliche Muscarinstillstand kann auch der des Aconitin-Muscarin-Herzens durch Spuren von Atropin, Daturin oder Hyoscyamin sofort wieder beseitigt werden, und das Herz schlägt dann, wenn auch mit verminderter Energie, noch viele Stunden lang rhythmisch fort. —

Aconitin-Atropin. Lässt man eine Spur von Atropin oder seinen Wirkungsgenossen auf ein Herz einwirken, das bereits im vollkommenen Aconitinstillstande sich befindet, so äussern diese Gifte keine Wirkung mehr, während eine solche unverkennbar, wenn auch nur schwach sich einstellt, so lange das Herz noch einigermassen lebensfähig ist. Man sieht dann auf Application von Atropin auf einige Zeit eine Verstärkung und Beschleunigung der Herzcontractionen und ein längeres Ausbleiben der Stillstände eintreten, und das vollkommene Absterben des Herzens wird dadurch jedenfalls um eine kurze Frist verzögert.—

Muscarin-Aconitin. Es galt weiter, die Frage zu beantworten, wie sich das Aconitin gegen das im Muscarinstillstande befindliche Herz verhält. Brachte ich eine Spur Aconitin unter die Haut eines Frosches, dessen Herz ich vorher schon durch Muscarinvergiftung zum vollkommenen Stillstand gebracht hatte, so sah ich in den ersten 30—50 Secunden keine Veränderung eintreten. Das Herz blieb ruhig in seiner diastolischen Ausdehnung. Nach dem Ablauf

dieser Zeit aber beobachtete ich am Ventrikel zuerst schwache einzelne Contractionen. Auf diese folgen dann allmälig regelmässig und rascher aufeinander folgende Ventrikelschläge, aber die Vorhöfe bleiben vorerst noch in ihrem früheren diastolischen Stillstand, und keine Spur von Bewegung ist an ihnen wahrzunehmen. Die Contractionen der Ventrikel erreichen allmälig eine Frequenz von 15—30 Schlägen in der $1/3$ Minute. Sie beginnen an der Spitze und schreiten von da aus nach der Basis fort und sind von grosser Energie. Diese einseitige Thätigkeit der Ventrikel sah ich 3—5 Minuten lang andauern. Dann gerathen aber auch die Vorhöfe allmälig wieder in Bewegung, und nach kurzer Zeit ist dann das ganze Herz zu seinem normalen Verhalten zurückgekehrt.

Nicotin-Aconitin. Es erübrigt nun noch die Besprechung einer letzten Combinationswirkung, einer solchen, die zu besonders interessanten Thatsachen geführt hat, nämlich der Combination der Nicotin- mit der Aconitinvergiftung.

Hat man einen Frosch nach vorausgehender Vaguspräparation und Prüfung der Erregbarkeit des Vagus mit Nicotin vergiftet und sich überzeugt, dass die von Schmiedeberg nachgewiesene Wirkung des Nicotin auf den Vagus eingetreten ist, und giebt nun eine Spur Aconitin, so beobachtet man Folgendes: Das Herz, dessen Schlagzahl durch das Nicotin ohnehin herabgesetzt ist, gelangt schneller zum Stillstand als es sonst beim Aconitin der Fall ist. Reizt man nun aber den Vagus, so tritt nicht nur, so lange das Herz noch schlägt, sofort die für das Nicotin charakteristische Beschleunigung der Herzschläge ein, die Reizung des Vagus ist hier sogar im Stande, das bereits vollkommen zum Stillstand gelangte Herz wieder zum Schlagen zu bringen. Die von Schmiedeberg beim Nicotin beschriebene lange Nach-

wirkung der Vagusreizung und die lange Dauer des Stadiums der latenten Reizung sind auch hier in der eclatantesten Weise zu beobachten und ich muss es sehr bedauern, dass ich nicht in der Lage war, hiervon Curven anfertigen zu können.

Um sich von der merkwürdigen Thatsache zu überzeugen, dass man das stillstehende Herz durch Vagusreizung wieder in Bewegung setzen kann, muss man vor Allem vermeiden, den Vagus zu reizen, solange das Herz noch in Thätigkeit ist, wenn man sich einmal von dem Vorhandensein der Nicotinwirkung überzeugt hat. Die langen Nachwirkungen solcher Reizungen verzögern das Zustandekommen des Herzstillstandes, der dann oft erst so spät eintritt, dass man das Experiment nicht mehr zu den beweiskräftigen zählen kann. Es ist daher am besten, sich zur Constatirung dieser Thatsache ein eigenes Vaguspräparat herzustellen, dasselbe im Bezug auf die Erregbarkeit des Vagus genau zu prüfen und hierauf zu nicotinisiren. Hat man sich sodann überzeugt, dass die Herzschläge langsamer geworden und dass nach einmaliger Reizung des Vagus eine deutliche Beschleunigung eintritt, so vergiftet man sofort mit Aconitin und wartet unter Fernhaltung jeden Reizes den Zeitpunkt ab, wo das Herz vollkommen stillsteht. Ist dieses erfolgt, so bringt man den Vagus wieder auf die Electroden und kann sich dann leicht überzeugen, dass die Reizung von der genannten Wirkung gefolgt ist. Nach einem sehr langen Stadium latenter Reizung macht das Herz mehrere rhythmische Contractionen und kommt erst geraume Zeit nach dem Aufhören des Reizes wieder zur Ruhe, worauf sich dann der nämliche Versuch noch mehrmals mit gutem Erfolg wiederholen lässt.

Ich habe mich aufs sorgfältigste überzeugt, dass ich nicht die Wirkungen von unipolaren Reizungen und Stromschleifen vor mir hatte. —

Versuchen wir jetzt, festzustellen, inwieweit sich diese manchfaltigen Thatsachen mit den herrschenden physiologischen Grundsätzen in Einklang bringen lassen. Wenn wir zunächst den Ablauf der Erscheinungen bei der einfachen Aconitinvergiftung betrachten, so finden wir, dass er in drei Stadien zerfällt:

1) ein Stadium der Beschleunigung der Herzschläge;

2) ein Stadium der Herzkrämpfe;

3) ein Stadium des Herzstillstandes.

Es war uns bis jetzt kein Gift bekannt, durch welches man mit Sicherheit eine directe Beschleunigung des Herzschlages beim Frosche bewirken konnte. Das Atropin, von welchem man a priori diese Wirkung erwarten durfte — die ihm auch in der That bei den Säugethieren in hohem Grade zukommt, lässt beim Frosch die Zahl der Herzschläge fast ganz unverändert. Es scheint demnach, dass die alleinige Herabsetzung der Widerstände, die sogenannte Lähmung der hemmenden Centra, für sich allein nicht im Stande ist, die Zahl der Herzpulse zu vermehren. Es scheint vielmehr, dass es beim Frosch noch einer directen Reizung der excitomotorischen Centra bedarf, um eine Beschleunigung hervorzubringen, und eine solche muss man, wie ich glaube, als Grund der Vermehrung der Herzfrequenz im 1. Stadium der Aconitinvergiftung annehmen.

Die angestellten Experimente haben ferner gezeigt, dass das Aconitin die Erregbarkeit des Hemmungsnervensystems (sowohl vom Stamme des Vagus als auch vom Hohlvenensinus aus) allmälig bis auf Null herabsetzt. Dieser Wegfall kann nun wohl auch zum Zustandekommen der Beschleunigung im 1. Stadium beitragen, ist aber wie ich glaube, von viel wesentlicherer Bedeutung für das 2. Stadium — für die Entstehung der krampfartigen, peristaltischen Herzbewegungen. Man nimmt gegenwärtig ziemlich allgemein als Ursache der

Rhythmik der Herzbewegungen Kräfte an, die in den sogenannten Hemmungscentren entstehen und sich gleichsam als zu durchbrechende Hindernisse den motorischen Impulsen entgegenstemmen, welche beständig aus den automatischen Bewegungscentren zugeleitet werden. Um jene überwinden zu können, müssen diese eine gewisse „Spannkraft" erlangen, die dann, wenn der Durchbruch durch die Widerstände — die Bewegung selbst — erfolgt, in lebendige Kraft übergeht. Nach jeder erfolgten Bewegung vergeht aber einige Zeit, bis die nöthige Summe von Spannkraft von neuem wieder angesammelt ist, und auf diese Weise entstehen dann die regelmässigen Pausen zwischen den Herzschlägen und deren Rhythmik überhaupt. Die Zahl der Herzschläge in der Zeiteinheit wird dann einerseits von der Grösse der in den Hemmungscentren sich bildenden elastischen Widerstände, andererseits von der Kraft und der Menge der in den automatischen Centren sich entwickelnden Bewegungsimpulse abhängig sein.

Diese Rhythmik hat nun bei den Aconitin-Herzkrämpfen aufgehört. Die Bewegungsimpulse werden hier nicht mehr bis zu einem gewissen Grade aufgespeichert, sie werden nicht mehr durch hinreichend starke Widerstände zurückgehalten, sondern lösen unmittelbar jene unordentlich jagenden Bewegungen aus.

Die hochgradigste Reizung der excitomotorischen Centren würde allein nicht im Stande sein, diese Krämpfe zu erzeugen, weil nach der oben angeführten Theorie der von den Hemmungscentren ausgehende Widerstand nach einer jedesmaligen Durchbrechung ein Aufhören der Bewegung bedingen muss. Die Reizung der excitomotorischen Centren ist dabei wohl für die rasche Aufeinanderfolge der Bewegungsimpulse nöthig; zur Entstehung der Krämpfe aber bedarf es vor Allem der Lähmung der Hemmungsorgane, die auch in der

That, wie es scheint, in diesem Stadium der Aconitinwirkung eine vollständige ist.

Man könnte nun die Frage aufwerfen, warum in diesem Falle kein wirklicher Herztetanus entsteht, da doch offenbar hier alle Bedingungen für das Zustandekommen eines solchen gegeben zu sein scheinen. Doch wirkt der Entstehung einer dauernden tetanischen Systole im gegebenen Falle ein wichtiges Moment entgegen. Die Erregung der motorischen Centren, die, wie man bis jetzt anzunehmen gezwungen ist, an mehreren Stellen des Herzens zerstreut liegen, muss zum Zustandekommen einer regelmässigen Herzcontration mit einer bestimmten Gleichzeitigkeit erfolgen. Auch diese Regulation scheint durch das Aconitin aufgehoben zu werden; denn wir sehen bei den Aconitinkrämpfen die verschiedenen Herztheile nacheinander und ohne jede bestimmte Aufeinanderfolge und Coordination in Contraction gerathen. In Folge dessen kann das Herz niemals in Toto sich zusammenziehen; vielmehr wird immer das Blut von dem stärkst contrahirten in den weniger contrahirten Herztheil gedrängt, weil bald hier bald da eine vorübergehende Systole erzeugt wird.

Es ist hier der Ort, auf eine merkwürdige Uebereinstimmung aufmerksam zu machen, die zwischen den Wirkungen höherer Wärmegrade und denen des Aconitin auf das Froschherz besteht. Cyon*) hat gefunden dass dieses Organ, wenn es allmälig immer höheren Temperaturen ausgesetzt wird, zuerst Verlangsamung, dann Beschleunigung seiner Pulse zeigt. Wenn es auf der Höhe dieser Zunahme der Schlagzahl angelangt ist, fangen die Pulse an, unregelmässig zu werden, und es treten nun Erscheinungen ein, die ganz mit

*) E. Cyon: Ueber den Einfluss der Temperaturveränderungen auf Zahl, Dauer und Stärke der Herzschläge. Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig 1866.

den oben beschriebenen Aconitinkrämpfen übereinstimmen. Zuletzt bleibt auch hier das Herz in Diastole stillstehen. Hatte Cyon vor der Erwärmung die Nervenendigungen des Vagus im Herzen durch Curare gelähmt, so blieb die anfängliche Verlangsamung aus, und es trat sofort Beschleunigung ein, worauf dann die übrigen Erscheinungen — Krämpfe und Stillstand unverändert folgten. Die Wirkungen höherer Temperaturen auf das Herz nach vorausgegangener Curarisirung stimmen also ganz genau mit den Erscheinungen der Aconitinvergiftung überein und beide können wohl nicht anders, denn als Reizung der excitomotorischen Herzcentren aufgefasst werden, die mit einer Lähmung des Hemmungsnervensystems und eines gewissen bis jetzt unbekannten Regulationsmechanismus verbunden ist.

Was nun ferner den im 3. Stadium der Aconitinvergiftung eintretenden diastolischen Herzstillstand anlangt, so kann man über die Deutung desselben als Ermüdungsstillstand nicht wohl im Zweifel sein. Das Herz zeigt ganz die Eigenschaften eines durch Excess der Thätigkeit und Reizung ermatteten, halbgelähmten Organs, das zwar durch starke Reize noch zu vorübergehender Thätigkeit angespornt werden kann, das aber, wenn man es sich selbst überlässt, seine vitalen Eigenschaften allmälig vollständig verliert.

Jedenfalls ist nun in unserem Falle auch die Veränderung von Bedeutung, welche die quergestreifte Muskelsubstanz selbst — abgesehen von den in ihr gelegenen Nervencentren — unter dem Einflusse des Giftes erfährt. Diese Annahme wird auch durch die Thatsache bestätigt, dass die Vorhöfe, die bekanntlich keine quergestreiften Muskeln enthalten, durch das Aconitin nicht vollständig zum Stillstand zu bringen sind, — sie schlagen, wenn auch ziemlich schwach doch noch stundenlang nach dem Tode des übrigen Herzens fort. Da nun das Aconitin auch auf alle übrigen quergestreiften

Muskeln eine sehr heftige Wirkung ausübt, so müssen wir hier eine Complication zweier Wirkungen auf das Herz annehmen, und es ist wahrscheinlich, dass man die letztere Wirkung als die wichtigste Ursache des Aconitinstillstandes der Ventrikel zu betrachten hat. Dass nämlich die von den Bewegungscentren ausgehenden Impulse zur rhythmischen Bewegung nicht aufgehört haben, und dieses Aufhören deshalb auch nicht Grund des Ventrikelstillstandes sein kann, beweist eben das Fortbestehen der rhythmischen Thätigkeit der Vorhöfe, die der zuletzt auseinandergesetzten Wirkung unseres Giftes auf die quergestreifte Substanz nicht zugänglich sind.

Das Verhalten des Aconitins zu den Hemmungscentren wird noch mehr beleuchtet, wenn wir die Erfolge der combinirten Aconitin-Muscarinvergiftung ins Auge fassen. Dass das Aconitin im 1. Stadium seiner Wirkung die Hemmungscentra nicht vollständig lähmt, zeigt uns die Beobachtung, dass man in diesem Stadium noch Muscarinstillstand erzeugen kann. Dies gelingt im weiteren Verlaufe der Aconitinvergiftung nicht mehr, da offenbar die Lähmung dieser Centra schon im 2. Stadium eine totale geworden ist.

Wir haben gesehen, dass abweichend vom gewöhnlichen primären Muscarinstillstand am Aconitin-Muscarin-Herzen zuerst die Ventrikel und dann erst die Vorhöfe stillstehen. Dann fanden wir, dass, wenn man den primären Muscarinstillstand durch Aconitin aufhebt, zuerst lange Zeit die Ventrikel allein thätig sind, während die Vorhöfe noch in ihrer diastolischen Ruhe verbleiben. Diese Erscheinungen deuten zunächst unabweisbar auf eine verschiedene Beeinflussung der in den beiden Herzhälften (Vorhöfe und Ventrikel) gelegenen Bewegungs- und Hemmungscentra durch das Gift hin. Zum Theil aber könnte dieses Verhalten auch in der specifischen Wirkung des Aconitin auf die quergestreifte Muskelsubstanz

seine Begründung finden. Während die Vorhöfe des Aconitinherzens der Wirkung des Muscarins noch einige Zeit das Gleichgewicht halten können, stehen die durch das Muskelgift in ihrer Leistungsfähigkeit herabgekommenen Ventrikel unter dem mächtigen Einfluss der Hemmungswirkung sofort stille. Auf der anderen Seite aber kann man annehmen, dass, wenn umgekehrt das Aconitin auf ein im primären Muscarinstillstande befindliches Herz einwirkt, der aus quergestreifter Substanz bestehende Ventrikel früher auf das zuerst reizende Muskelgift reagiren wird, als die aus glatten Muskelfasern zusammengesetzten Vorhöfe.

Die Frage, ob das Aconitin den primären Muscarinstillstand dadurch aufhebt, dass es die durch das Muscarin geschaffene Reizung der Hemmungscentra aufhebt, oder dadurch, dass es an Stelle der letzteren eine diese übercompensirende Reizung der excitomotorischen Centra setzt, müssen wir unentschieden lassen, weil wir keine von beiden Möglichkeiten vollständig in Abrede stellen können.

Einigermassen im Widerspruch mit den übrigen Thatsachen scheint das Verhalten des Atropin zum Aconitinherzen zu stehen. Wir hatten gesehen, dass dieses Gift im Stande ist, die im Erlöschen begriffene Thätigkeit des Aconitinherzens vorübergehend nochmals zu heben. Da nun aber nach allen früheren Autoren das Atropin lediglich auf die Hemmungscentra wirkt, deren Erregbarkeit es bedeutend herabsetzt, so lässt sich seine Wirkung auf das Aconitinherz, dessen Hemmungscentra schon gelähmt sind, hiermit nicht zusammenreimen. Ich glaube daher, dass man es hier vielleicht mit jener vorübergehenden Reizwirkung zu thun hat, die das Atropin bisweilen auf die excitomotorischen Centra auszuüben scheint.*)

Was nun endlich die Erklärung der letzten Combinations-

*) Siehe oben S. 10.

wirkung (Nicotin-Aconitin) betrifft, so ergibt sich dieselbe ziemlich einfach aus dem was oben schon vom Nicotin angegeben wurde. Dort hatten wir erfahren, dass das Nicotin nur auf die hemmenden Centra im Herzen wirkt, die es nach kurzer Reizung partiell lähmt, während es die excitomotorischen intact lässt, die von den im Halsvagus verlaufenden Nervenfasern aus noch in Erregung versetzt werden können. Reizt man nun den Vagus eines im Aconitinstillstande befindlichen Herzens, so wird man hierdurch ebenso vorübergehend wieder einige Herzbewegungen erzielen können, wie durch Reize, die man von aussen auf das Herz applicirt.

Als Belege der mitgetheilten Thatsachen mögen die hier angereihten ausgewählten Versuchsprotocolle dienen.

Versuch A.

Kleiner Frosch. Herz blosgelegt. Vagi durchtrennt.

Zeit.		Herzschläge in 20 Sec.	Bemerkungen.
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt		23	
10h	37m	—	Injection von 0,001 gm. Aconit. mur.
10h	38m	25	
—	—	25	
—	—	25	
10h	39m	26	
—	—	26	
—	—	26	
10h	40m	26	
—	—	27	
—	—	27	
10h	43m	27	
—	—	27	
—	—	30	

Zeit.		Herzschläge in 20 Sec.	Bemerkungen.
10h	44m	29	
—	—	28	
—	—	28	
10h	47m	29	
—	—	28	
—	—	28	
10h	49m	29	
—	—	29	
—	—	29	
10h	51m	30	
—	—	29	
—	—	29	
10h	52m	30	
—	—	30	
—	—	31	
10h	54m	30	
—	—	30	
—	—	31	
10h	56m	31	
—	—	30	
—	—	30	
10h	57m	31	
—	—	31	
—	—	30	
10h	59m	—	Heftige Convulsionen des Herzens; keine einzelnen, regelmässigen Herzcontractionen unterscheidbar.
11h	13m	—	Der Frosch macht einige Muskelbewegungen, worauf die Bewegungen des Herzens etwas regelmässiger werden. Sehr bald aber kehren die Convulsionen zurück.

Zeit.		Herzschläge in 20 Sec.	Bemerkungen.
11^h	13^m	—	Heftige rotirende Herzkrämpfe.
11^h	25^m	27	
—	—	26	Regelmässige Contractionen.
—	—	24	
11^h	27^m	—	Herzkrämpfe.
11^h	30^m	—	Unregelmässige, jagende, von Krämpfen häufig unterbrochene Herzschläge.
11^h	32^m	—	Die Herzbewegungen werden schwächer, die Vorhöfe sind sehr stark angefüllt.
11^h	33^m	Ventrikel 24, Vorhöfe 14.	
11^h	34^m	Ventrikel {26, 26} Vorhöfe {14, 16}	
11^h	38^m	Ventrikel {26, 24}	Keine Krämpfe mehr.
11^h	40^m	23	
—	—	23	Vorhöfe und Ventrikel machen wieder gleichviele Contractionen.
—	—	23	
11^h	44^m	22	
—	—	22	
—	—	19	
11^h	45^m	16	
—	—	15	
—	—	15	
11^h	46^m	16	
—	—	15	
—	—	15	
11^h	47^m	16	
—	—	15	
—	—	15	

Zeit.		Herzschläge in 20 Sec.	Bemerkungen.
11h	53m	17	
—	—	17	
11h	54m	17	
11h	55m	16	
—	—	16	
—	—	16	
12h	15m	9	
—	—	10	
—	—	11	
12h	37m	—	Stillstand.
12h	40m	—	Wenige, rhythmische Contractionen.
12h	50m	—	Stillstand. Auf mechanische Reizung hin fängt das Herz wieder schwach zu arbeiten an.
1h	0m	—	Stillstand. Herz reizbar
2h	30m	—	Herz in Diastole stillstehend. Auf mechanische Reizung hin fangen nur die Vorhöfe zu pulsiren an. Diese rhythmischen Bewegungen der Vorhöfe dauern dann längere Zeit fort. Ende des Versuchs.

Versuch B.

Kleiner Frosch. Herz blosgelegt. Vagi durchtrennt.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen
Vor der Vergiftung 3 Minuten lang.	28—29	
11h 17m	—	Injection von 0,0005 gm. Aconitinnur in den Lymphsack.
11h 18m	30	

Zeit.		Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
11h	18m	28	
—	—	28	
11h	20m	28	
—	—	28	
—	—	29	
11h	21m	28	
—	—	29	
—	—	29	
11h	22m	28	
—	—	29	
—	—	29	
11h	23m	30	
—	—	28	
—	—	30	
11h	25m	30	
—	—	29	
—	—	29	
11h	26m	30	
—	—	30	
—	—	30	
11h	27m	30	Heftige Convulsionen des Herzens, die 10 Secunden lang andauern.
11h	28m	26	
—	—	26	Vorhöfe prall gefüllt.
—	—	26	
11h	34m	50	
—	—	30	Heftige Krämpfe.
—	—	26	
11h	36m	29	
—	—	30	
—	—	29	

Zeit.		Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
11h	38m	23	
—	—	20	
—	—	20	
11h	40m	18	
—	—	17	
—	—	17	
11h	42m	17	
—	—	17	
—	—	16	
11h	44m	22	
—	—	22	
—	—	20	
11h	45m	—	Wiederholte Convulsionen des Herzens.
11h	47m	15	
—	—	16	
—	—	15	
11h	50m	16	
—	—	16	
—	—	16	
11h	55m	9	
—	—	10	
—	—	12	
11h	57m	11	Schwache Herzkrämpfe.
12h	58m	—	Stillstand.

Ende des Versuchs.

Versuch C.

Kleiner Frosch. Herz blosgelegt. Vagi durchtrennt.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
15 Minuten hindurch vor der Vergiftung gezählt.	22—23	
3h 4m	—	Subcutane Injection von 0,000198 gm. Aconitinum muriaticum in den Lymphsack.
— —	25	
— —	24	
3h 6m	25	
— —	25	
— —	25	
3h 10m	26	
— —	26	
— —	27	
3h 11m	27	
— —	28	
— —	27	
3h 12m	26	
— —	28	
— —	28	
3h 14m	28	
— —	28	
— —	28	
3h 17m	28	
— —	28	
— —	27	
3h 19m	28	
— —	27	

Zeit.		Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
3^h	19^m	28	
3^h	20^m	29	
—	—	28	
—	—	28	
3^h	22^m	29	
—	—	29	Herzkrämpfe. Herz stark ausgedehnt
—	—	29	
3^h	25^m	30	
—	—	28	
—	—	28	
3^h	28^m	29	
—	—	29	
—	—	29	
3^h	29^m	29	
—	—	29	
—	—	29	
3^h	30^m	29	
—	—	29	Diastole etwas unvollständig
—	—	28	
3^h	32^m	28	
—	—	28	
—	—	29	Krämpfe.
3^h	34^m	28	
—	—	28	
—	—	29	
3^h	35^m	28	
—	—	28	
—	—	28	
3^h	37^m	29	
—	—	29	

Zeit.		Zahl der Herz-schläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
3h	37m	29	
3h	39m	29	
—	—	28	
—	—	28	
3h	40m	28	
—	—	28	
—	—	28	
3h	42m	28	
—	—	28	
—	—	28	
3h	45m	28	
—	—	28	
—	—	30	
3h	46m	30	
—	—	28	
—	—	28	0,0002 gm. Muscarin subcutan injicirt.
3h	47m	26	
—	—	21	
—	—	19	
3h	48m	15	
—	—	14	
—	—	10	
3h	51m	7	
—	—	7	
—	—	6	Stillstand der Vorhöfe.
3h	52m	6	
—	—	4	
—	—	3	Sehr oberflächliche Contractionen der Ventrikel.
3h	53m	—	Stillstand des ganzen Herzens.
3h	58m	—	Injection von 0,0002 gm. Daturin sulfur.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
3h 59⅓m	16	
— —	23	
4h 0m	24	
— —	25	
— —	24	
4h 5m	27	
— —	27	
— —	27	
4h 8m	28	
— —	27	
4h 16m	28	
— —	27	
— —	27	
4h 52m	28	
— —	27	
5h 15m	28	

Ende des Versuchs.

Versuch a.

Mittelgrosser Frosch.

Der Frosch wird auf ein Brettchen festgebunden; das Herz freigelegt, macht 18 Schläge in 20 Secunden. — Hierauf wird beiderseits der Vagus am Hals sorgfältig freipräparirt, an eine feine Fadenschlinge gelegt und dann möglichst weit oben durchschnitten. Reizung beider Vagi mit feinen Drahtelectroden (Du Bois' Schlittenapparat) bei 100 Mm. Rollenabstand hat sofort Herzstillstand zur Folge. Die Vagi sind also beiderseits gut reizbar.

Zeit.		Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
11ʰ	56ᵐ	18	0,004 gm. Aconit. mur. subcutan in den Lymphsack injicirt.
—	—	—	
11ʰ	57ᵐ	17	
11ʰ	58ᵐ	16	
12ʰ	0ᵐ	16	
12ʰ	2ᵐ	16	
12ʰ	4ᵐ	15	
12ʰ	5ᵐ	16	
12ʰ	7ᵐ	14	sehr schwache Contractionen.
12ʰ	8ᵐ	—	Das Herz steht auf Reizung des linken Vagus still (R. A. 100 Mm. Dauer der Reizung 5 Secunden) Der Stillstand dauert 3 Secunden. —
12ʰ	8ᵐ	12	Der Vagus wird auf die nämliche Weise 5 Secunden lang gereizt; die auf die Reizung folgende Pulszählung beträgt 15. Also eine Vermehrung um 3 in 20 Sec.
12ʰ	13ᵐ	15	Reizung wie vorher. Nach der Reizung 14 Herzschläge in 20 Secunden.
12ʰ	15ᵐ	—	Es werden nochmals 0,004 gm. Aconitin. mur. subcutan injicirt.
12ʰ	19ᵐ	15	Reizung bei 100 Mm. R. A. 5 Secunden lang. Nach der Reizung 14 Herzschläge in 20 Secunden.
12ʰ	21ᵐ	15	Reizung wie vorher. Nach der Reizung Schlagzahl unverändert.
12ʰ	24ᵐ	15	Reizung wie vorher ohne Einfluss auf die Schlagzahl.
12ʰ	26ᵐ	15	Reizung bei 80 Mm. R. A. 10 Secunden lang ebenfalls ohne Einfluss auf die Schlagzahl.
12ʰ	28ᵐ	16	Reizung bei 60 Mm. R. A. 10 Secunden lang. Nach der Reizung 11 Schläge in 20 Secunden (Verminderung um 4 Schläge.)
12ʰ	30ᵐ	15	Reizung wie vorher. Diesmal aber ohne Einfluss auf die Schlagzahl.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
12h 31m	16	Dritte subcutane Injection von 0,004 gm. Aconitin.
12h 33m	15	Reizung wie vorher — ohne Einfluss auf die Schlagzahl. Herzcontractionen sehr schwach.
12h 35m	15	Ebenso.
12h 40m	13	
12h 42m	3	Diastolischer Stillstand von längerer Dauer.
12h 45m	4	
12h 46m	—	Stillstand. Während dieses Stillstandes werden bei 120 Mm. R. A. die Electroden 5 Secunden lang auf den Venensinus an der Vorhofsgrenze aufgesetzt, worauf keine Aenderung erfolgt.
12h 47m	—	Die Electroden bei 120 Mm. R. A. auf die Spitze des Ventrikels aufgesetzt. Jede Reizung ist von je einer Contraction gefolgt.
12h 48m	—	Die Ventrikel machen noch zuweilen einzelne unregelmässige Contractionen; sonst diastolischer Stillstand.
12h 52m	—	Die Ventrikel reagiren nicht mehr auf electrische Reizung, totaler Stillstand. — Es wird eine Spur schwefelsaures Atropin in den Bauchraum eingeträufelt.
1h 0m	—	Das Herz macht wieder mehrere rhythmische Contractionen.
1h 1m	—	Grössere Dose Atropin.
1h 3m	4	
1h 5m	3	
1h 7m	2	
1h 9m	3	Die Herzthätigkeit ist sehr schwach geworden. Electrische Reizung der Ventrikel ist nun wieder von je einer Contraction gefolgt.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
1h 12m	—	Das Herz macht nur noch unregelmässige, einzelne Contractionen. In den Zwischenpausen Stillstand in Diastole. — Ende des Versuchs.

Versuch b.

Starker Frosch. Anordnung wie bei Versuch a. Linker Vagus praeparirt. Sehr reizbar.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 15 Secunden.	Bemerkungen.
Längere Zeit vor der Vergiftung.	16	Reizung des l. Vagus bei 140 Mm. R. A. hat sofortigen Stillstand des Herzens zur Folge.
2h 45m	—	Subcutane Injection von 0,0048 gm. Aconitin mur. in den Lymphsack.
2h 47m	15	
2h 50m	13	
2h 54m	15	Reizung des l. Vagus bei 120 Mm. R. A., (10 Secunden Dauer der Reizung) ändert die Schlagzahl nicht.
2h 57m	15	Dieselbe Reizung. Unmittelbar darauf 14 Schläge in 15 Secunden.
2h 59m	15	Ebenso.
3h 1m	14	R. A. 100 Mm. 10 Secunden Reizung — ohne Einfluss auf die Schlagzahl.
3h 3m	13	
3h 5m	14	R. A. 90 Mm. 10 Secunden Reizung ohne Einfluss.
3h 6m	12	Herzcontractionen schwach.
3h 7m	11	Reizung 10 Secunden lang bei 80 Mm. R. A. Nach der Reizung 12 Schläge in 15 Secunden.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 15 Secunden.	Bemerkungen.
3^h 13^m	8	Reizung 10 Secunden mit 80 Mm. R. A. Nach der Reizung 9 Schläge in 15 Secunden.
3^h 17^m	8	Reizung wie vorher, aber diesmal ohne Einfluss auf die Schlagzahl.
3^h 24^m	7	
3^h 26^m	6	
3^h 28^m	6	
3^h 29^m	5	
3^h 30^m	6	Reizung wie oben ohne Erfolg.
3^h 31^m	6	Ebenso.
3^h 33^m	5	Reizung wie vorher aber 15 Secunden lang. Ebenfalls ohne Einfluss.
3^h 37^m	5	
3^h 38^m	4	
3^h 41^m	4	Zweite Injection von 0,0025 gm. Acon. mur
3^h 42^m	4	
3^h 43^m	5	
3^h 45^m	4	
3^h 50^m	4	
4^h 0^m	4 3 2 3 2	
4^h 5^m	—	Längerer Stillstand. Das Herz dabei gut electrisch reizbar.
4^h 6^m	5	
4^h 7^m	4	
4^h 8^m	4	
4^h 10^m	3	Dritte Injection von 0,001 gm. Acon. mur.
4^h 12^m	2	
4^h 17^m	—	Dauernder Stillstand.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 15 Secunden.	Bemerkungen.
4h 35m	—	Das Herz befindet sich in diastolischem Stillstand, ist indess sehr gut reizbar. Auf jede Reizung folgen 5—6 rhythmische Contractionen, dann wieder Stillstand — oft auch nur Vorhofscontractionen. — Ende des Versuchs.

Versuch c.

Starker Frosch. Anordnung wie bei Versuch a. Vagus links freipräparirt. Erst bei 130 mm. Rollenabstand erfolgt auf Vagusreizung Herzstillstand von 3 Secunden Dauer.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
Längere Zeit vor der Vergiftung.	28	
11h 15m	—	Injection von 0.0002 gm. Aconit. muriat. in den Lymphsack.
11h 17m	30	Der Vagus wird 3 Sec. lang bei 130 Mm. R. A. gereizt. Es erfolgt momentaner Stillstand. Dann macht das Herz wieder 24 Schläge, und kehrt allmälig zu der früheren Schlagzahl zurück.
11h 19m	31	Reizung bei 140 Mm. R. A. (Dauer der Reizung 2 Secunden) hat ebenfalls momentanen Stillstand zur Folge. Nach der Reizung 23 Schläge und allmälige Rückkehr zur anfänglichen Schlagzahl.
11h 21m	31	Reizung bei 140 Mm. R. A., — diesmal 8 Secunden lang — hat keinen Stillstand mehr zur Folge, wohl aber Verlangsamung. Nach der Reizung 24 Schläge in 20 Secunden.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
11h 23m	29	Reizung bei 130 Mm. R. A. 10 Secunden lang. Kein Stillstand. Nach der Reizung 26 Schläge in 20 Secunden.
11h 25m	29	Reizung des Vagus bei 120 Mm. R. A. 10 Secunden lang. Ohne Erfolg. Nach der Reizung in 20 Secunden 29 Herzschläge.
11h 27m	32	Reizung 10 Secunden lang bei 110 Mm. R. A. Ohne Erfolg.
— —	31	
— —	32	
11h 30m	33	Reizung 10 Secunden lang bei 110 Mm. R. A. Keine Verlangsamung.
— —	33	
— —	34	
11h 32m	—	Es stellen sich Convulsionen des Herzens ein
— —	Vorhöfe 12 Ventrikel 36	
11h 36m	Vorhöfe 18 Ventrikel 36	
11h 40m	—	Sinusreizung ohne Erfolg. Krampfartige Herzbewegungen.
11h 42m	Vorhöfe 11 Ventrikel 19	
11h 45m	Vorhöfe 15 Ventrikel 11	Reizung des Vagus 15 Secunden lang bei 100 Mm. R. A. ist erfolglos. Sehr unregelmässige Herzcontractionen.
11h 47m	24	Herzbewegung wieder regelmässiger. Reizung des Vagus 15 Secunden lang bei 80 Mm. R. A. ohne allen Einfluss. Ebenso Reizung des Venensinus
11h 51m	23	Reizung des Vagus bei 60 Mm. R. A. 20 Secunden lang erfolglos.
11h 55m	—	Injection von 0,0002 gm. Muscarin.
12h 1m	—	Bedeutende Verlangsamung, zuweilen einige Secunden Stillstand

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
12h 4m	—	Herzbewegungen wieder lebhafter.
12h 7m	11	Reizung wie oben ohne Effect. Es werden 0,0002 gm. Daturin sulfuric. subcutan injicirt. 10 Secunden später fängt das Herz wieder lebhafte Contractionen zu machen an, die noch lange Zeit fortdauern. — Ende des Versuches.

Versuch d.

Starker Frosch. Der Frosch wird mittelst Bindfaden auf einem kleinen Brett festgebunden. Hierauf wird das Herz blosgelegt und dann auf der linken Seite der Nerv. Vagus am Halse freipräparirt, an einer Schlinge befestigt und möglichst hoch oben durchschnitten. Reizung des periph. Endes bei 90 Mm. R. A. sofort von Herzstillstand gefolgt.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
Längere Zeit vor der Vergiftung.	22	
2h 30m	22	Auf Vagusreizung bei 90 Mm. R. A. sofort Stillstand.
2h 31m	—	Subcutane Injection von 0,001 gm. Nicotin. mur.
2h 37m	21	Vagus 10 Secunden lang bei 90 Mm. R. A. gereizt. Nach der Reizung macht das Herz 23 Schläge in 20 Secunden. Also Beschleunigung in Folge der Reizung deutlich ausgesprochen.
2h 40m	22	Reizung wie vorher. Nach der Reizung 24 Schläge in 20 Secunden.

Zeit	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
2^h 43^m	21	Reizung wie vorher. Nach der Reizung 22 Schläge in 20 Secunden.
2^h 45^m	21	Reizung mit 80 Mm. R. A. 10 Secunden lang. Nach der Reizung in 20 Secunden 22 Schläge.
2^h 47^m	21	Reizung wie vorher ohne Einfluss auf die Schlagzahl des Herzens.
2^h 48^m	—	Zweite Injection von 0,001 Nicot. muriat.
2^h 50^m	17	Reizung wie vorher. Nach der Reizung 20 Schläge in 20 Secunden.
2^h 52^m	19	Reizung ohne Einfluss.
2^h 53^m	—	Dritte Injection von 0,001 Nicot. muriat.
2^h 54^m	19	Reizung mit 70 Mm. R. A. 15 Secunden lang, ohne Einfluss.
2^h 56^m	19	Reizung wie vorher. Nach der Reizung 20 Schläge in 20 Secunden.
3^h 0^m	19	Ebenso.
3^h 1^m	—	Vierte Injection von 0,001 Nicot. mur.
3^h 4^m	16	Reizung mit 70 Mm. R. A. 10 Secunden lang. Nach der Reizung 18 Schläge in 20 Secunden.
3^h 8^m	—	Erste Injection von 0,00019 Aconit. mur.
3^h 14^m	16	Reizung wie vorher, jetzt ohne Einfluss.
3^h 15^m	16	Reizung wie vorher. Nach der Reizung 19 Schläge in 20 Secunden.
3^h 17^m	18, 18, 18, 17	
3^h 19^m	16	Reizung wie vorher. Nach der Reizung 18, 18, 17, 19, 18, 17, 16 Schläge in 20 Secunden.
3^h 25^m	16, 15, 15	
3^h 26^m	15, 15	Reizung wie vorher. Nach der Reizung 18, 18, 19, 18, 17, 17, 16, 15.
3^h 29^m	15	Zweite Injection von 0,00019 Aconit. mur.
3^h 31^m	15	Reizung wie vorher. Nach der Reizung 18, 18, 18, 17, 16, 16, 16, 15 (in je 20 Secunden).

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
3h 35m	15	Reizung wie vorher. Nach der Reizung 17, 18, 17 Schläge in je 20 Secunden.
3h 40m	—	Dritte Injection von 0,0003 Aconitin. Es treten sofort Unregelmässigkeiten im Herzschlag und kurz dauernde diastolische Stillstände ein.
3h 42m	13	Reizung wie oben. Nach der Reizung 15, 16, 15 Schläge in je 20 Secunden
3h 44m	10	Reizung wie zuvor. Nach der Reizung 8 Herzschläge. Zwischen je zwei Schlägen ein 1½ Secunden dauernder Stillstand.
3h 46m	10	Reizung mit 60 Mm. R. A. 13 Secunden lang. Nach der Reizung 10, 13, 15, 15, 13, 21 Schläge in je 20 Secunden.
3h 52m	—	Stillstand, von einzelnen Contractionen unterbrochen, bald in vollkommenen Stillstand übergehend.
3h 53m	—	Das stillstehende Herz wird durch Vagusreizung wieder zum Schlagen gebracht und macht 4 Schläge in je 20 Secunden. Nach dem Aufhören des Reizes hören allmälig die Contractionen wieder auf, und das Herz ist in dauerndem Stillstand.
3h 57m	—	Absoluter Stillstand. Auf Vagusreizung (wie oben) treten wiederum rhythmische Herzbewegungen ein (4–8 Schläge in 20 Secunden), und nach dem Aufhören des Reizes kehrt das Herz wieder allmälig zum Stillstand zurück.
4h 0m	—	Derselbe Versuch wurde noch mehrmals mit dem nämlichen Resultate wiederholt, dann der Versuch beendet. Das Herz ist nach 3 Stunden noch reizbar.

Versuch e. Starker Frosch.

Anordnung wie bei Versuch d. — Der Vagus erweist sich als absolut unreizbar. Auch die kräftigsten Reizungen haben keinen Einfluss auf die Herzbewegungen, während auf Sinus- und Vorhofsreizung bei 80 Mm. R. A. sofort Stillstand eintritt.

Zeit.	
11h 0m	Injection von 0,0002 Aconitin muriatic., worauf sofort eine deutliche Beschleunigung der Herzthätigkeit eintritt.
11h 10m	Sinusreizung bei 70 Mm. R. A. hat einen kurzen Stillstand des Herzens zur Folge.
11h 11m	Vorhofsreizung (bei derselben Reizstärke ist von einer deutlichen Beschleunigung der Herzthätigkeit gefolgt. Vagus noch immer total unreizbar.
11h 13m	Sinusreizung hat keinen Stillstand mehr zur Folge. Vorhofsreizung eine bedeutende Beschleunigung der Herzthätigkeit.
11h 20m	Alle 10 Schläge eine längere Diastole. Sinusreizung ohne Wirkung. Vorhofsreizung Beschleunigung. Krämpfe.
11h 27m	Herzschlag sehr beschleunigt. Weder Vorhofs- noch Sinusreizung sind mehr von Einfluss auf die Herzthäigkeit.
12h 30m	Immer noch lebhafte, wenn auch schwache Herzcontractionen. Dieselben hören nach Injection von einer Minimaldose Muscarin sofort auf. Die Vorhöfe nehmen an diesem Stillstand nicht Theil, sondern machen noch schwache Contractionen. Ende des Versuches.

IV.

Delphinin.

Ueber die Wirkung des Delphinins auf das Froschherz finden sich in der Literatur*) mehrere ziemlich übereinstimmende Angaben. FALK und RÖRIG**) fanden, dass der Herzschlag nach einer anfänglichen geringen Beschleunigung constant abnahm, worauf sich dann nach einiger Zeit Unregelmässigkeiten in der Herzbewegung, „Haesitationen und peristalische Bewegungen" einstellten. Zuletzt erfolgt nach diesen Forschern Herzstillstand, der indess von L. v. PRAAG***) und ALBERS†) in Abrede gestellt wird. Eine speciellere, genaue Untersuchung wurde übrigens der Wirkung des Delphinins auf das Froschherz von keinem dieser Forscher zugewandt, da sie alle mehr die allgemeinen Wirkungen dieses Giftes als Gegenstand ihrer Erforschung erwählt hatten.

Ich habe daher auch über das Delphinin††) eine län-

*) HUSEMANN l. c. S. 233.

**) Archiv für physiolog. Heilkunde XI. S. 528.

***) Virchow's Archiv IV.

†) Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie XV.

††) Das zu meinen Versuchen dienende Delphinin war von MERK aus Darmstadt bezogen. Die Lösung stellte ich selbst her, und benutzte als Lösungsmittel entweder Schwefelsäure oder Salpetersäure. Zwischen der Wirkungsweise des schwefelsauren und des salpetersauren Salzes fand ich nicht den geringsten Unterschied.

gere Versuchsreihe angestellt, deren Ergebnisse sich kurz im Folgenden zusammenstellen lassen.

Was die Zahl der Herzschläge betrifft, so sah ich dieselbe sowohl nach kleinen (0,0005—0,004 gm.) als nach grossen Gaben (0,005—0,01 gm.) fast constant ohne vorhergehende Beschleunigung abnehmen. In einigen wenigen Versuchen (vergl. Vers. 6) habe auch ich die von Falk und Röhrig beobachtete anfängliche Steigerung der Pulsfrequenz wahrgenommen. Doch war bei diesen Versuchen die Continuität des Herzens mit dem centralen Nervensystem erhalten und der Vagus noch nicht durchtrennt worden.

Die Abnahme der Zahl der Herzschläge erfolgt Anfangs ziemlich langsam und allmälig (vergl. Vers. 1. 2. 3). In ihrer Form und Beschaffenheit weichen die Contractionen des Delphininherzens nur insofern von den normalen ab, als man schon sehr frühe die Diastole der Ventrikel sich in die Länge ziehen und oft auf zwei bis drei Rucke erfolgen sieht. Auch die Zeiträume zwischen dem Ende der Diastole und dem Beginne der nächsten Systole sind merklich länger geworden. Die Systole selbst wird in diesem Stadium noch ganz kräftig und gleichmässig ausgeführt. Zuweilen beobachtete ich auch, dass die Contractionen der Vorhöfe und die der Ventrikel nicht mehr mit einander alternirten, sondern isochron geworden waren (vergl. Vers. 1).

Das Stadium der Verlangsamung der Herzschläge dauert nun je nach der Grösse der Dose 20—25 Minuten, ohne dass man sonst etwas Besonderes wahrnimmt. Nach dem Ablauf dieser Zeit treten aber meistens ganz plötzliche Unregelmässigkeiten im Herzschlage ein, die in einem schnell vorübergehenden peristaltischen Wühlen des Herzmuskels bestehen.

Diese Erscheinung währt beim Delphinin nur sehr kurze Zeit und ist auch hier bei Weitem nicht so hochgradig und

in die Augen springend wie beim Aconitin. Wenn man nicht sein Augenmerk unverwandt auf das Herz richtet, so kann es wohl geschehen, dass man das Auftreten dieses Phaenomens ganz übersicht. Nach solchen Haesitationen bleibt das Herz zuweilen in einem diastolischen Stillstand stehen, der sich aber stets nach 20—30 Secunden wieder zu lösen pflegt. Gewöhnlich fährt nach dem kurzen Stadium der Krämpfe das Herz wieder regelmässig zu schlagen fort, aber jetzt in einem ganz abnorm verlangsamten Tempo. Dabei sind die Herzbewegungen äusserst schwach und unergiebig geworden, und besonders an den Ventrikeln bemerkt man einen auffallend geringen Umfang der Contraction. Nach einer kurzen und schwachen, oft kaum bemerkbaren Systole sieht man die Kammern sich ganz allmälig wieder erweitern, dann mehrere Secunden in diastolischer Ruhe verharren, worauf dann jene kleine oberflächliche Systole wiederkehrt. Die Energie der Bewegungen der Vorhöfe nimmt bei Weitem nicht so rasch ab. Diese machen Anfangs 2, später 3—6 mal soviele Systolen als die Ventrikel (vergl. Vers. 1. 2) und kommen auch ganz zuletzt niemals vollkommen zum Stillstand, wiewohl auch ihre Schlagzahl und deren Kraft eine sehr geringe geworden ist. Doch überdauern ihre Bewegungen regelmässig noch den Tod des Thieres.

Der stillstehende Ventrikel bietet durchaus den Anblick eines gelähmten Muskels Er befindet sich in halber Diastole d. h. in der seiner Elasticität entsprechenden Gleichgewichtslage und ist ausserdem sehr missfarbig geworden. Mechanische und electrische Reize sind ohne allen Einfluss auf ihn, und auch kein anderes Gift ist im Stande, seine erloschene Thätigkeit irgendwie wieder anzufachen. Auch der Stannius'sche Versuch gelingt an einem derartigen Herzen natürlich nicht mehr.

Die Zeit, die vom Anfang der Vergiftung bis zum Ein-

treten des eben beschriebenen Terminalzustandes verstreicht, ist verschieden je nach der Grösse der Dosen. Bei kleinen Dosen verfliessen oft mehrere Stunden, bis der Stillstand der Ventrikel ein vollständiger wird.

Eine weitere Versuchsreihe, die ich anstellte, bezieht sich auf das Verhalten des Herznervenapparates bei der Delphininvergiftung. Zunächst prüfte ich in der gewohnten Weise die Erregbarkeit des im Herzen gelegenen Hemmungscentrums vom Stamme der Vagi aus.

Diese Nerven verlieren bei der Delphininvergiftung sehr rasch jeden Einfluss auf die Herzbewegungen. Ihre Reizung, auch mit den stärksten Strömen, bringt weder einen Stillstand noch Verlangsamung oder Beschleunigung des Herzschlages hervor (vergl. Vers. 3. 7.) Ebensowenig gelingt es, wenn das Gift einige Zeit eingewirkt hat, durch elektrische Reizung des Venensinus den gewöhnlichen diastolischen Stillstand zu erzeugen, sowie auch das dritte Reagens auf die Erregbarkeit der Hemmungscentra, das Muscarin hier seine Wirkung vollständig versagt. Bringt man einem vorher mit Delphinin vergifteten Frosche etwas Muscarin bei, so tritt die Muscarinwirkung nicht mehr ein, und zwar weder im ersten Stadium der Delphininvergiftung noch in irgend einem späteren. Auch durch keines der anderen Herzgifte — Atropin, Nicotin, Aconitin etc. ist man im Stande, in den Verlauf der Delphininvergiftung modificirend einzugreifen.

Ich habe nun noch das Verhalten des Delphinins zu dem im primären Muscarinstillstand befindlichen Herzen geprüft (vergl. Vers. 4) und gefunden, dass es diesen Stillstand ungemein rasch — nach Verlauf von kaum einer Minute — total aufhebt, worauf dann das Herz gerade so wie das sonstige Delphininherz der vernichtenden Wirkung dieses Giftes anheimfällt.

Dieser kurzen Schilderung des Ablaufs der Erscheinungen bei der Delphininvergiftung sind nur wenige erklärende Bemerkungen hinzuzufügen.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die Symptome der einfachen Delphininvergiftung diejenigen des einfachen allmäligen Absterbens der vitalen Eigenschaften des Herzens sind. Die Anfangs zuweilen beobachtete Beschleunigung kann sehr wohl als ein Reflex einer cerebralen Reizung aufgefasst werden, wenn man bedenkt, dass das Gift schon von Anfang an ungemein heftig auf das Allgemeinbefinden der Frösche einwirkt und sehr bald heftige Symptome — Krämpfe etc. bei diesen Thieren erzeugt. Abgesehen von dieser Erscheinung der anfänglichen Reizung könnte auch das kurze Stadium der Herzkrämpfe als Steigerung der vitalen Thätigkeit, als Reizungssymptom betrachtet werden. Doch ist es von so kurzer Dauer, dass ihm überhaupt nur eine sehr untergeordnete Bedeutung zukommt.

Wir müssen wohl, wie ich glaube, bei der Erklärung der vorliegenden Erscheinungen noch mehr, als dies beim Aconitin der Fall war, auf die Thatsache Gewicht legen, dass das Delphinin ein sehr heftig wirkendes Muskelgift ist. Sowohl das Verhalten der Ventrikel als das gegentheilige der Vorhöfe lassen uns den Schluss gerechtfertigt erscheinen, dass von der herzlähmenden Wirkung des Giftes der Hauptantheil auf seine Eigenschaft als specifisches Muskelgift kommt, dass also hier die Veränderungen, welche die quergestreifte Muskelsubstanz durch das Gift erleidet, das Wesentliche sind.

Unsere Versuche beweisen indessen, dass das Delphinin ausserdem auch auf das Herznervensystem seine deletären Wirkungen erstreckt. Wir haben gesehen, wie rasch es die Erregbarkeit der Hemmungscentra von allen Seiten aufhebt, und es ist im höchsten Grade wahrscheinlich, dass es auch die übrigen Nervencentra des Froschherzens lahmlegt.

Das Verhalten des Giftes gegen das primäre Muscarinherz steht mit diesen Annahmen vollkommen im Einklang. Hier hebt das Gift die Reizung, in welche das Hemmungscentrum durch das Muscarin versetzt ist, auf, gerade wie das Atropin, indem es die Erregbarkeit des besagten Centrums vernichtet.

Das Delphinin ist demnach als ein Gift zu bezeichnen, das sowohl das Herz als Muskel lähmt, als auch die Erregbarkeit seiner nervösen Centralorgane fast ohne vorausgehende Reizung in kürzester Zeit vernichtet. Es ist wahrscheinlich, dass die letztere Wirkung auf das Nervensystem der Zeit nach der muskellähmenden Wirkung des Giftes vorausgeht; es muss indessen die endgültige Entscheidung dieser Frage späteren Versuchen anheimgestellt werden, die mit feineren Methoden angestellt sind.

Im Anhange habe ich von meinen Versuchsprotocollen 7 ausgewählte Beispiele mitgetheilt, auf welche im Text verwiesen ist.

Versuch 1.

Mittelgrosser Frosch. Dosis 0·001 Delph. sulfur. Herz blossgelegt. — Frosch decapitirt.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt	10	
8h 30m	—	0·001 grm. Delphinin sulfur. in den Schenkellymphsack injicirt.
8h 32m	10	
— —	10	
— —	10	
8h 33m	9	Systole der Vorhöfe und Ventrikel ist synchron geworden, während sie vorher alternirend war.

Zeit.		Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
8h	35m	9	
—		10	
—	—	10	
8h	36m	9	
—	—	10	
—	—	10	Die Herzschläge bleiben auf dieser Höhe bis 8h 43m, wo eine zweite Dosis von 0,001, Delph. sulfur. subcutan injicirt wird.
8h	45m	9	Der Venensinus des Herzens wird bei 100 Mm. Rollenabstand electrisch gereizt, wodurch aber die Zahl der Herzschläge nicht im mindesten verändert wird.
8h	50m	9	Dritte Injection von 0,001 gm. Delph. sulfur.
8h	55m	9	
9h	0m	—	Das ganze Herz steht 10 Secunden lang in halber Diastole still.
9h	3m	3	
—	—	4	
—	—	5	Die Herzbewegungen werden immer schwächer.
9h	3m	4	Vierte Injection von 0,001 gm. Delph. mur.
9h	10m	Vorhof 5, Ventr. 2.	Die Ventrikel nehmen nur an jeder zweiten Contraction der Vorhöfe Antheil.
9h	12m	„ 5. „ 1.	
—	—	„ 6. „ 1.	
9h	15m	„ 3. „ 0.	Mechanische Reizung des Ventrikels bleibt ohne Wirkung. Ebenso hat die Reizung der Vorhöfe keinen Einfluss. Auf jeden 14. Schlag der Vorhöfe kommt eine Contraction des Ventrikels. Dieses Verhältniss dauert constant an bis 9h 30m.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
9h 31m	Vorhof 4. Ventr. 0.	Der Ventrikel macht in immer länger werdenden Intervallen noch zuweilen eine Contraction. Auch die Contractionen der Vorhöfe werden immer seltener, hören jedoch nicht ganz vollständig auf. Das Herz ist sehr schlaff, in halber Diastole und reagirt auf keinerlei Reiz. Der Frosch ist vollkommen todt; jede Reflexerregbarkeit erloschen.

Versuch 2.

Grosser Frosch. Dosis 0,004 gm. Delph. sulfur. Herz blosgelegt. Frosch nicht decapitirt.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt	11	
10h 4m	—	Es werden 0,004 gm. Delph. sulf. subcutan injicirt.
10h 6m	11 10 10	
10h 7m	10 10 10	
10h 8m	10 10 11	
10h 9m	10 10 11	
10h 10m	11 10 11	
10h 11m	10 11 11	
10h 12m	11 10 10	
10h 13m	10 10 9	
10h 14m	9 9 10	
10h 15m	9 9 8	
10h 16m	7 7 6	

Zeit.		Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
10h	17m	— — —	Mehrere unregelmässige nicht zählbare Herzbewegungen.
10h	19m	8 8 8	
10h	20m	8 8 8	
10h	22m	— — —	Reizung des Venensinus hat keinen Stillstand des Herzens zur Folge.
10h	23m	5 5 4	
10h	24m	4 5 5	Der Frosch hat heftige Muskelkrämpfe in den unteren Extremitäten.
10h	31m	Vorh. 5, Ventr. 2	
—	—	„ 2 „ 2	
—	—	„ 2 „ 2	
10h	32m	„ 3 „ 2	Die Vorhöfe machen nach jeder Ventrikelsystole einen eigenthümlichen kurzen Nachschlag.
10h	40m	„ 4 „ 1	
10h	50m	„ 2 „ 0	Ventrikel bleiben 1 Minute lang im halbdiastolischen Stillstand.
10h	51m	„ 4 „ 1	
10h	52m	„ 2 „ 2	
10h	53m	„ — „ —	Längerer Ventrikelstillstand.
10h	54m	„ 8 „ 0	
—	—	„ 8 „ 0	
—	—	„ 6 „ 1	
10h	56m	„ 8 „ 1	
—	—	„ 9 „ 1	
—	—	„ 5 „ 0	
10h	57m	„ 5 „ 0	
—	—	„ 2 „ 0	
—	—	„ 1 „ 0	
10h	58m	„ 4 „ 0	
—	—	„ 3 „ 0	

Zeit		Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
10h	58m	Vorh. 4. Ventr. 0	
10h	59m	„ 3 „ 0	
—	—	„ 5 „ 0	3 Minuten Ventrikelstillstand.
—	—	„ 4 „ 1	
11h	0m	„ 3 „ 0	
—	—	„ 5 „ 0	40 Secunden Stillstand.
—	—	„ 4 „ 1	
11h	1m	„ 3 „ 0	
—	—	„ 3 „ 1	
—	—	„ 4 „ 1	
11h	2m	„ 3 „ 0	
—	—	„ 2 „ 2	
—	—	„ 1 „ 1	
11h	3m	„ 2 „ 2	
—	—	„ 3 „ 3	
—	—	„ 4 „ 4	
11h	4m	„ 2 „ 0	
—	—	„ 3 „ 0	
—	—	„ 3 „ 0	
11h	5m	„ 2 „ 0	
—	—	„ 4 „ 0	
—	—	„ 2 „ 0	
11h	6m	„ 3 „ 0	
—	—	„ 3 „ 0	
—	—	„ 3 „ 0	
11h	7m	„ 3 „ 0	
—	—	„ 4 „ 0	3 Minuten 40 Secunden Stillstand
—	—	„ 2 „ 2	
11h	8m	„ 3 „ 0	
—	—	„ 3 „ 0	

Zeit.		Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.				Bemerkungen.
11h	8m	Vorh.	3,	Ventr.	0	
11h	9m	„	2	„	0	
—	—	„	3	„	0	
—	—	„	3	„	0	
11h	10m	„	3	„	0	
—		„	3	„	0	
—	—	„	3	„	0	
11h	11m	„	3	„	0	
—	—	„	3	„	1	3 Minuten Stillstand.
—	—	„	3	„	2	
11h	12m	„	3	„	3	
—	—	„	3	„	3	
—	—	„	3	„	3	
11h	13m	„	4	„	4	
—	—	„	3	„	0	
—	—	„	3	„	0	
11h	14m	„	3	„	1	6 Minuten Stillstand.
11h	22m	„	1	„	1	
—	—	„	4	„	4	
—	—	„	3	„	1	
11h	23m	„	3	„	1	
—	—	„	4	„	4	
—	—	„	3	„	1	
11h	34m	„	2	„	0	
—	—	„	3	„	0	
—	—	„	3	„	0	10 Minuten Stillstand. Während der Vorhof immer noch periodische Bewegungen macht, hört der Ventrikel ganz auf, sich zu contrahiren. Frosch todt.

Versuch 3.

Mittelgrosser Frosch. Dosis 0,004 gr. Delph. sulfur. Es wird der Nervus vagus am Halse freipräparirt und an eine Ligatur gelegt, und durchschnitten. Reizung des peripher. Endes bei 90 Mm. Rollenabstand hat completen Herzstillstand von 5 Secunden Dauer zu Folge. Bei 100 Mm. R. A. tritt noch kein Stillstand ein. — Ebenso erfolgt sofort nach Sinusreizung vollständiger Herzstillstand. Hemmungscentrum und Vagus befinden sich demnach im Zustande normaler Erregbarkeit.

Zeit	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen
2^h 18^m	15	Subcutane Injection von 0,004 gm Delphinin. sulfur
2^h 19^m	14 14 14	
2^h 20^m	13	Reizung des Vagus bei 90 Mm. R. A. Es erfolgt kein Stillstand. Das Herz macht 13 Schläge in 20 Secunden. Dauer der Reizung 5 Secunden.
2^h 21^m	14 14 14	
2^h 22^m	13 14 14	Reizung wie vorher. Dauer diesmal 10 Secunden (90 Mm. R. A.).
2^h 24^m	13 13 13	Es wird der Venensinus bei 80 Mm R. A. 10 Secunden lang gereizt. Kein Stillstand 13 Schläge in 20 Secunden.
2^h 25^m	13 13 13	
2^h 27^m	13	Reizung bei 70 Mm. R. A. 10 Secunden lang; ohne Einfluss
2^h 30^m	9 9 9	Reizung bei 70 Mm. R. A. 13 Secunden lang; ohne Einfluss.
2^h 31^m	8 8 8	Reizung bei 70 Mm R. A. 10 Secunden lang.
3^h 33^m	8 8 8	Reizung bei 60 Mm. R. A. 10 Secunden; ohne Wirkung.
3^h 33^m	8 8	Reizung bei 50 Mm. R. A. ohne Erfolg (10 Sec. Dauer)

Zeit.		Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
3h	38m	8 7 7	
3h	39m	7 7 7	Sinusreizung bei 30 Mm. R. A. ohne Wirkung. Ebenso Vagusreizung. Der weitere Verlauf der Vergiftungserscheinungen wie in den früheren Versuchen.

Versuch 4.

Einem Frosch wird um 3h 12m eine Spur Muscar. sulf. in den Lymphsack des Schenkels eingespritzt. Um 3h 14m ist der Muscarinstillstand vollkommen eingetreten.

Um 3h 15m werden demselben Frosch, 0,002 gm. Delphinin. sulfuric. subcutan injicirt.

Zeit.		Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
3h	19m	Ventrikel 2	Die Vorhöfe stehen noch still.
3h	22m	—	Ventrikel und Vorhöfe machen mehrere unregelmässige Contractionen.
3h	25m	9 10 9	Regelmässige Herzbewegung.
3h	26m	10 10 10	Die Herzbewegungen bleiben von nun an wieder regelmässig.
3h	40m	—	Es wird von Neuem eine Spur Muscarin sulfur. subcutan injicirt. Es tritt nun aber kein Stillstand mehr ein. Das Herz schlägt weiter, wie vor der zweiten Muscarinvergiftung.
3h	43m	—	Es treten peristaltische partielle Herzcontractionen ein. — Sinusreizung ohne jede Wirkung. — Versuch beendet.

Versuch 5.

Herz blosgelegt. Frosch nicht decapitirt.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
8h 45m	11 10 11	
8h 46m	—	Auf Sinusreizung bei 100 Mm. R. A. erfolgt sofortiger Herzstillstand.
8h 50m	8 9 10	
8h 51m	10 10 10	
8h 53m	—	Subcutane Injection von einem Tropfen Muscarin sulfur.
8h 57m	—	Stillstand der Vorhöfe, Stillstand des ganzen Herzens.
9h 0m	—	Injection von 0,001 grm. Delphinin nitric.
9h 6m	Ventr. 7 7 8	Vorhöfe verharren noch in vollständigem Stillstand.
9h 9m	10 9 10	Das ganze Herz schlägt wieder regelmässig. Die Systole ist ungemein stark.
9h 10m	9 9 9	Sinusreizung bei 60, dann 50 Mm. R. A. ohne alle Wirkung. Es wird nochmals ein Tropfen Muscar. sulf. injicirt. Die Vorhöfe stehen sofort wieder still, während die Ventrikel unverändert fortarbeiten.
9h 45m	Ventr. 12 11 11	Vorhöfe stehen immer noch still.
10h 0m	—	Abermals Injection von 0,002 gr. Delphinin nitric. Die Vorhöfe beginnen alsbald auch wieder zu schlagen. — Um 11h 22m ist die Herzthätigkeit stark gesunken, zeitweilige Stillstände treten ein. — Ende des Versuchs. —

Versuch 6.

Herz blosgelegt. Frosch nicht decapitirt.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt.	11	
11h 20m	—	0,004 grm. Delphinin. nitric. subcutan injicirt.
11h 21m	12 12 12	
11h 22m	12 13 12	
11h 23m	13 13 13	
11h 24m	13 14 14	
11h 25m	13 14 14	Der linke Ventrikel contrahirt sich sehr unvollständig.
11h 26m	14 14 15	Die Systole des Ventrikels erfolgt nicht mehr auf einmal, sondern in zwei bis drei Absätzen.
11h 27m	15 15 15	Der Frosch hat Krämpfe in den untern Extremitäten. Die Bewegungen der Ventrikel sind sehr schwach geworden, während diejenigen der Vorhöfe noch ganz energisch sind.
11h 40m	15 15 15	
11h 43m	15 16 15	
11h 47m	15 15 14	
11h 48m	13 14 15	
11h 50m	16	
12h 0m	10 10 10	
10h 10m	8 8	Weiterer Verlauf wie bei Versuch 1 u. 2. Das Herz lebt noch um 3 Uhr.

Versuch 7.

Starker Frosch. Beide N. N. Vagi am Halse freipräparirt und durchschnitten. Der rechte erweist sich als sehr gut erregbar. Auf Reizung bei 70 Mm. R. A. erfolgt sofort Stillstand.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.			Bemerkungen.
Längere Zeit vor der Vergiftung beobachtet.		15		
3^h 40^m		15		Injection von 0,001 grm Delphinin. nitric.
3^h 41^m	15	15	15	
3^h 42^m	14	15	14	R.-Vagus bei 70 Mm. R. A. 10 Secunden lang gereizt.
3^h 43^m	15	14	15	
3^h 45^m	14	15	13	Vagusreizung bei 60 Mm. R. A. 10 Secunden lang.
3^h 47^m	14	14	13	
3^h 48^m	13	13	13	Vagusreizung erfolglos.
3^h 49^m	13	14	13	
3^h 50^m	13	12	12	Injection von 0,001 grm Delphinin. nitr.
3^h 52^m	12	12	12	Vagus nicht mehr erregbar.
3^h 54^m	12	12	11	
3^h 55^m	11	11	10	Unregelmässige wogende Bewegungen. Diastole dehnt.
4^h 1^m	8	8	8	
5^h 10^m	—	—	—	Completer diastolischer Stillstand, nur hie und da von schwachen Herzbewegungen unterbrochen.

V.

Veratrin.

Kaum ein anderes Alkaloid ist bezüglich seiner Wirkungen auf den thierischen Organismus so häufig und gründlich untersucht worden als das Veratrin.*) Was speciell seine Wirkung auf das Froschherz betrifft, so verdanken wir die genaueste Arbeit hierüber v. Bezold und Hirt.**) Sie fanden, dass das Veratrin das Herz nach vorausgehender kurz dauernder Reizung seiner nervösen Centra rasch lähme. Bei undurchschnittenen Vagis erfolgt nach der Vergiftung bald Verlangsamung des Herzschlages, die in kürzerer oder längerer Zeit (3—60 Minuten) in den Tod — Stillstand des Herzens übergeht. Wurden vorher die Vagi durchschnitten, so ging der Verlangsamung eine deutliche Beschleunigung voraus.

Interessanter noch ist die Thatsache, dass die Contractionen der Ventrikel durch das Veratrin eine tetanische Form bekommen, und dass das Herz sogar zuweilen systolische Stillstände von der Dauer $^1/_2$ Minute zeigt, die man

*) Siehe Husemann loc. cit. 501.

**) v. Bezold und Hirt, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut zu Würzburg. Heft I.

nicht anders, denn als Tetanus erklären kann. Da das Veratrin auch die Zuckungscurve der willkürlichen Muskeln in der eigenthümlichsten Weise verändert und ihr eine ausgesprochen tetanische Form verleiht, so nehmen v. BEZOLD und HIRT an, dass es auch am Herzen hauptsächlich auf die Muskelsubstanz, aber doch immer mit Vermittlung der in dieser eingebetteten nervösen Centralorgane wirke. Die genannten Forscher haben diese Erscheinungen einer so ausführlichen und erschöpfenden Besprechung unterzogen, dass ich mich hier darauf beschränken kann, die Resultate meiner eigenen Versuche mitzutheilen.

Dieselben haben in der That mit Ausnahme einiger nicht sehr wesentlicher Punkte Ergebnisse geliefert, die mit denen v. BEZOLD's und HIRT's genau übereinstimmen.

Ich sah nach verschieden grossen Dosen (0,0005—0,05 gm.) etwa 20—30 Secunden nach der Injection die Zahl der Herzschläge zuerst sehr allmälig abnehmen. Gleichzeitig damit traten auch bald das Längerwerden der Systole und die längeren Pausen zwischen den einzelnen Schlägen auf. Im weiteren Verlauf bot sich in den meisten Versuchen das merkwürdige Symptom des Kammertetanus meiner Beobachtung dar, den ich sich bis auf 20—30 Secunden erstrecken sah. Der Eintritt dieses Symptoms erfolgte 10—20 Minuten nach der Vergiftung und war regelmässig mit einer plötzlichen Herabsetzung der Pulszahl auf die Hälfte verbunden.

Den terminalen Herzstillstand, welchen v. BEZOLD und HIRT in 10—60 Minuten nach der Vergiftung erfolgen sahen, konnte ich bei meinen Versuchen nicht constatiren. Wenn die Thätigkeit des Herzens auch noch so gesunken war, so wurden doch auch noch 2—3 Stunden nach der Vergiftung vom Herzen immer noch 3—6 Schläge in der Minute ausgeführt, und die Thätigkeit des Herzens reichte noch weit hinaus über das Leben des Thieres.

Da es nach den Resultaten v. Bezold's und Hirt's am willkürlichen Muskel, die noch erweitert wurden von Weyland*) und von Eisenmenger**), sehr wünschenswerth war, über die Form der Herzbewegungen nach Veratrinvergiftung ein genaues Bild zu erhalten, so habe ich mir davon einige Curven zu verschaffen gesucht, (s. Tafel I). Dieselben wurden in der nämlichen Weise gewonnen wie die Schmiedeberg's***), nämlich nach der von Coats†) mitgetheilten Methode, wobei das Herz auf der venösen Seite mit einem Gefässe mit Serum, auf der arteriellen mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung steht, das die Herzbewegungen auf die Trommel des gewöhnlichen Kymographion aufzeichnet. Das Gift wurde mit Serum vermengt in das Herz gebracht, nachdem vorher einige Curven von den normalen Bewegungen der Herzens abgenommen worden waren.

Die erhaltenen Veratrincurven sind nun auch für die Wirkung dieses Giftes auf das Herz höchst characteristisch und zeigen, dass sich der Herzmuskel dem Gift gegenüber im Wesentlichen gerade so verhält, wie die übrigen quergestreiften Muskeln. Auch hier macht der aufsteigende Theil der Curve den kleinsten Theil derselben aus. Das Herz erreicht ziemlich rasch seine höchste Contraction. Dann bleibt es sehr lange Zeit in diesem Zustand, der der höchsten Verkürzung des Muskels entspricht. Dies ist der zweite beinahe geradlinige Theil der Curve, der das 6—12fache des ersten aufsteigenden Theils ausmacht — der Tetanus. Das längste Stück wird von dem absteigenden Theil der Curve gebildet, welcher den Zeitraum von der beginnenden Diastole bis zum Anfang der nächsten Systole umfasst. Die nämlichen Eigen-

*) Inaug. Disert. Giessen 1869.
**) Inaug. Disert. Giessen 1868.
***) Schmiedeberg, über einige Giftwirkungen etc. l. c.
†) Arbeiten aus der physiolog. Anstalt zu Leipzig 1869. IV. Heft.

thümlichkeiten zeigt nun auch die Curve des durch Inductionsschläge gereizten Veratrinmuskels*). Im letzten Stadium der Veratrinvergiftung — wenn das Herz nur mehr seltene und schwache Contractionen ausführt — kann man in den Pausen zwischen diesen Schlägen auch durch die stärksten mechanischen und electrischen Reize keine Contractionen des Herzens auslösen, was um so merkwürdiger ist, als die im Herzen selbst entstehenden Impulse, — die normalen Herzreize — das Herz von Zeit zu Zeit immer noch zu schwachen Zusammenziehungen zu bewegen vermögen.

Meine weiteren Versuche betrafen auch hier wieder das Verhalten des Herznervensystems.

Zunächst muss ich erwähnen, das es mir nur selten (vergl. Vers. 2) gelungen ist, die Angabe v. Bezold's und Hirt's zu bestätigen, dass nach vorher durchschnittenen Vagis der Abnahme der Zahl der Herzpulse eine deutliche Beschleunigung vorausgehe. Ich fand vielmehr fast durchgehends, dass diese Operation, ob sie nun vor oder nach der Vergiftung ausgeführt wird, ohne Einfluss auf die Zahl der Herzschläge war.

Reizung der blosgelegten N. N. vagi, Reizung der Venensinus und endlich Muscarinvergiftung versagen schon vom ersten Anfang der Veratrinvergiftung an ihre Wirkung auf das Hemmungscentrum. Das Herz ändert unter dem Einflusse dieser drei Reagentien seine Thätigkeit nicht im Mindesten. Auch hier aber hebt das Veratrin sofort den vorher durch Muscarin erzeugten diastolischen Stillstand des Herzens auf.**)

Combinationsversuche mit andern Giften (vergl. Vers. 5, 6) haben ferner gezeigt, dass die Veratrinwirkung stets eintritt, was man auch immer vorher für andere Gifte angewandt

*) Siehe v. Bezold und Hirt l. c. Tafel IV.

**) Vergl. Schmiedeberg und Koppe das Muscarin etc. p. 34.

haben mag. Sie erfolgt nach Muscarin-, Physostygmin-, Atropin- und Curarevergiftung in gleicher Weise, und durch keines dieser Gifte wird der Ablauf der Veratrinvergiftung gehoben oder irgendwie modificirt. Das Veratrin tödtet den Herzmuskel mit absoluter Sicherheit, wenn auch langsamer als die übrigen Muskeln und das übrige Thier.

Wir brauchen daher, um die Wirkung dieses Giftes zu erklären, dem oben über das Delphinin gesagten nur hinzuzufügen, dass hier der Muskel vor seinem Absterben eine länger dauernde Reizung zu erfahren scheint, die sich in den lange anhaltenden tetanischen Contractionen ausspricht. Auch hier spielt, wie ich glaube, das Nervensystem bei der Vergiftung eine verhältnissmässig untergeordnete Rolle. Dass die tetanischen Herzcontractionen nicht etwa ihren Grund in einer Veränderung der von den excitomotorischen Centren aus zugeleiteten Bewegungsimpulse haben können, glaube ich nicht weiter beweisen zu müssen. Die Versuche an anderen willkürlichen Muskeln zeigen, dass ein einfacher Reiz bei Veratrinvergiftung tetanische Contractionen erzeugt, und wir haben keinen Grund, beim Herzen etwas Anderes zu vermuthen. Sobald die Reize, die den Herzmuskel zur Bewegung antreiben, die automatischen Impulse aufhören, hört auch der Tetanus des Herzens auf. Ebenso beim willkürlichen Muskel.

In wenige Worte zusammengefasst besteht sonach die characteristische Wirkung des Veratrin auf das Froschherz zunächst in einer eigenthümlichen Veränderung der vitalen Erregbarkeit der quergestreiften Muskelsubstanz. Dieselbe geht unter dem Einflusse des Giftes zuletzt fast vollständig verloren. Dann aber zerstört das Veratrin die Reizbarkeit des Hemmungsnervensystems, während die Functionen des excitomotorischen Nervensystems, wenn auch in einem minimalen Grade, noch lange fortbestehen.

Die nämlichen Vergiftungserscheinungen wie das Veratrin erzeugt nach NEUFELD*) und v. BEZOLD**) auch das Upas Antiar, dessen wirksames Alkaloid das Antiarin ist. Die Erscheinungen sind nach den genannten Forschern bei diesem Gifte noch prägnanter, und besonders soll hier der Tetanus der Ventrikel in ausgezeichneter Weise zu beobachten sein. Leider war ich nicht im Stande über dieses Gift selbst Versuche anzustellen.

Als Belege der über die Veratrinwirkung im vorgehenden enthaltenen Angaben folgen auch hier einige meiner Versuchsprotocolle.

Versuch 1.

Herz blosgelegt.

Zeit	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt	12	
8h 20m		0,002 grm. Veratr. sulfuric. subcutan injicirt.
8h 21m	12 12 12	
8h 22m	12 12 12	
8h 23m	12 12 12	
8h 24m	12 12 11	
8h 25m	12 11 12	
8h 26m	12 11 11	
8h 27m	11 11 11	
8h 28m	12 11 10	
8h 29m	11 11 11	Sehr unvollständige Systole der Vorhöfe, dagegen die Systole der Ventrikel äusserst kräftig.

*) Ueber die Wirkungen des Upas Antiar. HEIDENHAIN's Studien des physiologischen Institutes zu Breslau. 3 Hefte.

**) l. c. S. 113

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
8h 30m	11 11 10	
8h 31m	11 11 11	
8h 32m	11 10 11	
8h 33m	11 10 10	
8h 34m	10 10 10	
8h 37m	10 11 10	
8h 38m	—	0,001 gm. Veratr. sulfuric. injicirt.
8h 39m	10 10 10	
8h 40m	—	Bedeutende Unregelmässigkeit der Herzbewegungen. Peristaltisch ablaufende Systole.
8h 43m	5 5 5	Diastole erfolgt ruckweise auf drei mal.
9h 0m	—	Die Ventrikel stehen 10 Secunden lang in Systole still.
8h 5m	5 5 5	Das herausgenommene Herz steht in Diastole still, und nur die Sinus pulsiren.

Versuch 2.

Präparation beider N. N. vagi am Halse. Nach der Präparation beide durchschnitten und an feine Ligaturen befestigt. Beide Vagi sind aber nicht reizbar; ihre Reizung beeinflusst den Herzschlag nicht. Auf Sinusreizung erfolgt bei 90 Mm. R. E. sofort Herzstillstand.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt.	12	
10h 13m		Subcutane Injection von 0,003 gm. Veratrin. sulfuric.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
10h 14m	14 14 14	
10h 15m	14 14 14	
10h 16m	13 14 13	
10h 17m	13 13 13	
10h 20m	—	Sinus 10 Secunden lang bei 90 Mm. R. A. gereizt. Dabei macht das Herz 12 Schläge in 20 Secunden.
10h 21m	13 13 13	
10h 21m	13 13 13	Sinusreizung 10 Secunden bei 80 Mm. R. A. ohne Einfluss auf die Pulszahl.
10h 22m	13 13 13	
10h 23m	13	Sinusreizung 18 Secunden bei 70 Mm. R. A. ohne Einfluss
10h 25m	13 13 13	Sinusreizung mit 55 Mm. R. A. ohne Erfolg.
10h 28m	12 12 12	
10h 30m	12 12 12	
10h 33m	—	Injection von 0,002 gm. Veratrin. sulf.
10h 34m	12 13 12	
10h 35m	13 13 13	
10h 36m	14 14 13	
10h 39m	—	Unregelmässigkeiten, sehr lange Systole.
10h 40m	7 6 7	Sinusreizung ohne Erfolg. Tetanisch gedehnte Systole. Das Herz schlagt noch lange so fort, und es kommt zu keinem dauernden Stillstand. — Ende des Versuchs.

Versuch 3.

Beide N. N. vagi am Halse präparirt. Nach der Präparation beide durchschnitten, an feine Ligaturen befestigt und auf ihre Reizbarkeit geprüft. Bei 100 Mm. R. A. erfolgt auf Vagusreizung vollständiger Herzstillstand.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt.	14	Injection von 0,001 gm. Veratrin. sulfur.
11^h 36^m		
11^h 38^m	13 13 13	Rechter Vagus bei 100 Mm. R. A. 3 Sec. lang gereizt. Nach der Reizung, auf welche kein Stillstand mehr erfolgt, 14 Schläge in 20 Secunden.
11^h 40^m	13	Reizung wie vorher, aber diesmal 10 Secunden lang, ohne Einfluss.
11^h 42^m	13	Reizung mit 90 Mm. R. A. 10 Secunden lang; ohne Einfluss.
11^h 44^m	13	Sinusreizung bei 80 Mm. R. A. 10 Secunden lang; ohne Erfolg.
11^h 45^m	13	Ebenso bei 60 Mm. R. A.
11^h 46^m	—	Ebenso bei 50 Mm. R. A.
11^h 47^m	12	Vagusreizung bei 80 Mm. R. A. 10 Secunden lang; ohne Erfolg.
11^h 48^m	11	Vagusreizung bei 60 Mm. R. A. 10 Secunden lang; ohne Erfolg.
11^h 50^m	11	Ebenso bei 40 Mm. R. A.
11^h 56^m	—	Es wird eine Spur Muscarin subcutan injicirt, die aber ebenfalls ohne Wirkung bleibt.

Versuch 4.

Herz blosgelegt. Vor der Vergiftung macht das Herz 12 Schläge in 20 Secunden. Um 2^h 24^m wird ein Tropfen einer 0,1 % schwefelsauren Muscarinlösung subcutan injicirt. Um 2^h 27^m steht das ganze Herz in Diastole still.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
2^h 29^m	—	Injection von 0,001. gm Veratrin. sulfur
4^h $29^1/_2{}^m$	Vorhöfe 0 Ventrikel 8	

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
2h 30m	Vorhöfe 4 Ventrikel 8	
2h 31m	7 7 7	Das ganze Herz schlägt wieder regelmässig.
2h 32m	8 8 8	
2h 23m	9 9 9	
2h 34m	10 10 10	
2h 40m	6 6 6	Die Systole der Ventrikel dauert 3—6 Secunden und ist tetanisch.
2h 42m	6 6 6	
3h 0m	—	Unregelmässigkeiten, peristaltische Bewegungen.
3h 3m	—	Längerer systolischer Stillstand der Ventrikel, zugleich allgemeiner Muskeltetanus.
3h 12m	3 3 3	
3h 30m	—	Durchschneidung beider N. N. vagi am Halse und Decapitation des Frosches bewirken keine Aenderung im Verhalten des Herzens. Lange systolische Stillstände immer wieder von regelmässigen Bewegungen unterbrochen. Das ausgeschnittene Herz schlägt nicht mehr. Auch der Stannius'sche Versuch gelingt nicht.

Versuch 5.

Herz blosgelegt. (Atropin-Veratrin).

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt.	11	
9h 0m	—	Subcutane Injection von 0,001 gm. Atropin. sulfuric.
9h 3m	10 10 11	
9h 7m	11 11 11	

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
9h 10m	—	Subcutane Injection von 0,001 gm. Veratrin. sulfuric.
9h 14m	11 11 10	
9h 15m	10 10 10	Die Systole beginnt tetanisch zu werden.
9h 27m	8 7 7	Sehr lang gedehnte Diastole.
9h 32m	—	Sinusreizung ohne Erfolg.
9h 33m	8 8 8	
9h 34m	—	Subcutane Injection von 0,001 gm. Veratrin. sulfur.
9h 37m	8 8 8	
9h 43m	8 7 8	
9h 51m	9 9 9	Durchschneidung beider Vagi.
9h 53m	9 9 9	Wiederholte Sinusreizung ohne Erfolg.
9h 57m	—	Längerer Tetanus der Ventrikel. — Ende des Versuchs.

Versuch 6.

Physostygmin-Muscarin-Veratrin. Beide Vagi präparirt durchschnitten und auf ihre Erregbarkeit geprüft. Beide erweisen sich als reizbar bei 70 Mm. R. A.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt.	14	
8h 56m	—	0,0004 gm. Physostyg. sulfuric. subcutan injicirt.
9h 30m	13 13 13	Vagus und Sinusreizung sind wirkungslos geworden. Auch auf Injection eines Tropfens einer schwefelsauren Muscarinlösung erfolgt keine Veränderung am Herzen.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
9^h 45^m	12 12 12	Subcutane Injection von 0,001 gm. Veratrin. sulfuric.
9^h 46^m	13 13 13	
9^h 47^m	13 13 13	
9^h 48^m	11 11 11	
9^h 49^m	11 11 11	
9^h 50^m	12 12 12	
9^h 51^m	12 12 12	
9^h 52^m	11 11 11	Injection von 0,002 gm. Veratrin. sulfur.
9^h 53^m	10 10 10	
9^h 54^m	10 11 10	
9^h 57^m	9 8 7	Tetanische Systole
10^h 1^m	7 8 7	10 Secunden Tetanus.
10^h 15^m	7 7 7	Persistalt. Herzkrämpfe.
10^h 22^m	6 6 6	Injection von 0,002 gm. Veratrin. sulf.
10^h 25^m	5 5 5	
10^h 31^m	4	
10^h 35^m	3	Weiterer Verlauf wie bei Vers. 2. Ende des Versuchs.

VI.

Physostygmin.

Während das Extract der Calabarbohne in jüngster Zeit mehrfach physiologisch untersucht wurde, hat meines Wissens mit dem aus diesem Extract dargestellten Alkaloide, dem Physostygmin*) am Froschherzen noch Niemand eingehendere Versuche angestellt.

Die Wirkung des ersteren auf das Froschherz hat zuerst Fraser**) genau untersucht. Grosse Gaben erzeugen zuerst Verlangsamung dann Stillstand in Diastole: kleine entweder dasselbe oder nur eine allmälige Abnahme der Schlagzahl. Die Vagi behalten Anfangs ihr Hemmungsvermögen, das sie erst mit dem Eintreten der allgemeinen Paralyse verlieren, die das Gift bedingt. Aehnliche Resultate erhielt auch Westermann.***) Laschkewitsch†) fand, dass unter dem Einflusse des Giftes die Herzthätigkeit sehr bald herabgesetzt wird. In zweien seiner Versuchungsprotocolle findet sich auch vorübergehender diastolischer Herzstillstand verzeichnet

---

*) Ich bediente mich Merk'schen Physostygmins, das ich in verdünnter Schwefelsäure löste.

**) Siehe Husemann's Referat im Jahresbericht von Virchow und Hirsch 1867. Bd. I. 3.

***) ibid.

†) Virchow's Archiv, Bd. 35. S. 291

Ausserdem fand LASCHKEWITSCH, dass das Calabarextract das Herz unempfindlich für electrische Reizung mache. Ueber das Verhalten des Hemmungsnervensytems finde ich in seiner Abhandlung keine näheren Angaben. Er spricht nur zuletzt den Satz aus, dass durch Durchschneidung der N. N. vagi „das Herz nicht vor dem Einfluss des Giftes bewahrt werde."

Die meisten Untersuchungen, die ausserdem mit dem Calabarextract angestellt wurden, beziehen sich auf Säugethiere.*)

v. BEZOLD und GÖTZ*) und nach ihnen ARNSTEIN und SUSTSCHINSKY**) kamen durch ihre Untersuchungen zu der Ueberzeugung, dass das Calabar ein Antagonist des Atropin sei, d. h. eine bis zum Stillstand führende Reizung der Hemmungsorgane erzeuge. Sie fanden auch, dass Calabar die Atropinwirkung bei Säugethieren aufhob.

Ich beschränke mich darauf, hier die Ergebnisse meiner Versuche mit Physostygmin auseinander zu setzen.

Weder kleine, (0,0002—0,004 gm.) noch grössere Dosen (0,005—0,02 gm.) brachten am Froschherzen wesentliche sichtbare Veränderungen hervor. Die Zahl der Herzschläge nahm gewöhnlich einigermassen ab, doch konnte ich mit dem Gifte niemals so hochgradige Verlangsamung erzeugen, wie sie von FRASER und LASCHKEWITSCH beschrieben wurde, geschweige denn, dass es mir gelungen wäre, einen diastolischen Stillstand als Wirkung des Physostygmins zu beobachten. Die Qualität der Herzschläge blieb vollständig unverändert.

Anders jedoch verhielt es sich mit dem Herznervensystem.

*) Centralblatt für med. Wissenschaft. 1867.
**) Untersuchungen aus dem physiolog. Institut zu Würzburg. 1868.

Ich fand, dass Reizung der Vagi am Physostygminherzen sehr rasch ihre sonstige Wirkung verliert. Etwas länger dauert es, bis auch die Reizung der Venensinus erfolglos wird. Doch kann man auch damit schon sehr bald keinem completen Herzstillstand sondern nur mehr Verlangsamung der Herzschläge erzeugen. Wenn man sich zur Sinusreizung stärkerer Ströme bedient, so sieht man während der Dauer der Reizung nicht nur keinen Stillstand sondern eine exquisite Beschleunigung der Ventrikelcontractionen auftreten, die allerdings sofort mit dem Oeffnen des Stromes wieder verschwindet und dann einer ebenso vorübergehenden Verlangsamung Platz macht.

Das gleiche Phänomen sieht man auch eintreten, wenn man anstatt der Venensinus den Vorhof electrisch reizt.

Muscarin hat auf das mit Physostygmin vergiftete Herz keine Wirkung; der sonst durch dieses Gift so schnell zu erzeugende diastolische Stillstand erfolgt hier keineswegs. Ferner kann der primäre Muscarinstillstand durch Physostygmin aufgehoben werden, wenn auch diese Wirkung hier viel längere Zeit in Anspruch nimmt als bei den übrigen Giften, welche die Hemmungscentra lähmen. (Vergl. Vers. 3)

Demnach erfüllt das Physostygmin alle Bedingungen, welche zur vollständigen Lähmung der Hemmungscentra nothwendig sind, und ist in dieser Beziehung dem Atropin analog und nicht sein Antagonist.

Ob die damit verbundene Herabsetzung der Pulsfrequenz und der von anderen Forschern beim Calabarextract beobachtete Herzstillstand in einer gleichzeitigen Lähmung der excitomotorischen Centren seinen Grund haben, vermag ich nicht zu entscheiden. Die während der Sinus- und Vorhofreizung von mir beobachtete vorübergehende Beschleunigung würde eher für das Erhaltenbleiben der Reizbarkeit dieser Centralorgane sprechen. Nach meinen Versuchen steht daher das Physo-

stygmin als Herzgift am nächsten dem Atropin. Der Herzmuskel selbst scheint durch dasselbe keine wesentlichen Veränderungen zu erleiden.

Einige Versuche, die ich mit Calabarextract selbst anstellte, ergaben mir die nämlichen Resultate, wie das Physostygmin, doch muss man hiervon sehr grosse Dosen anwenden. Die dadurch bedingten Uebelstände machen das Experimentiren am Froschherz mit Calabarextract unsicher.

Als Belege mögen die im Anhange mitgetheilten Versuchsprotocolle dienen.

Versuch 1.

Herz blossgelegt. Vagi durchschnitten. Reizung derselben bei 70 Mm. R. A. von sofortigem Stillstand des Herzens gefolgt.

Zeit	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden	Bemerkungen.
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt	13 — 14	Auf Sinusreizung bei 100 Mm. R. A. sofort Stillstand
4h 45m		Subcutane Injection von 0,0002 gm. Physostygmin. sulfur.
4h 47m	14 14 14	Vagusreizung mit 90 Mm. R. A. 10 Secunden lang. Kein Stillstand mehr. Nach der Reizung macht das Herz 12 12 13 13. Schläge in je 20 Secunden.
4h 20m	13 13 13	Vagusreizung mit 70 Mm. R. A. 10 Secunden lang. Kein Stillstand. Nach der Reizung 11 12, 12. 13 Schläge in 20 Secunden.
4h 22m	13 13 13	Reizung wie vorher. Nach der Reizung 11 12 13 Schläge in 20 Secunden.
4h 25m	13 13 13	Reizung mit 60 Mm. R. A. 10 Secunden. Nach der Reizung 11 12 12 13 Schläge in je 20 Secunden.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
4h 30m	13 13 12	Injection von 0,0002 gm. Physostygmin. sulfur.
4h 31m	13 13 13	Vagusreizung bei 60 Mm. R. A. 10 Secunden lang. ohne Erfolg.
4h 37m	12 12 12	Sinusreizung mit 80 Mm. R. A. 10 Secunden; ohne Erfolg.
4h 39m	12 12 13	Wie vorher.
4h 40m	11 11 11	Sinusreizung bei 60 Mm. R. A. 15 Secunden ohne Erfolg.
4h 42m	11 11 11	Sinusreizung mit 50 Mm. R. A. 15 Secunden lang. Während der Reizung deutliche Beschleunigung; nach der Reizung eine lang gezogene Diastole. dann wieder 11 Schläge in 20 Secunden.
4h 43m	11 11 11	Reizung ebenso. Nach der Reizung 13 Schläge in 20 Secunden.
4h 45m	11	Reizung des linken Vorhofs bei 50 Mm. R. A. 15 Secunden lang. Dieselbe Wirkung wie bei der Sinusreizung.
4h 47m	11	Sinusreizung wie oben. Nach der Reizung 12. 11. 11 in je 20 Secunden
4h 48m	11 11 11	Sinusreizung bei 50 Mm. R. A. 20 Secunden. Während und nach der Reizung 11. 12 11. 11 in 20 Secunden.
4h 50m	11	Sinusreizung mit 60 Mm. R. A. 15 Secunden lang. Während der Reizung und nach derselben 16 Schläge in 20 Secunden.
4h 15m	11	Wie vorher. Während und nach der Reizung 11 Schläge in 20 Secunden.
		Dasselbe Experiment wurde noch mehrmals mit Erfolg wiederholt. Das Herz schlägt noch um 6 Uhr. — Ende des Versuchs.

Versuch 2.

Beide Vagi am Halse präparirt, durchschnitten und an Ligaturen befestigt. Auf ihre Reizbarkeit geprüft: Herzstillstand bei Reizung mit 70 Mm. R. A.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt.	14	Sinusreizung ruft sofort Stillstand hervor.
8h 56m	13 13 13	Subcutane Injection von 0,0004 Physostigmin. sulfur.
9h 3m	12 12 12	Sinusreizung bei 70 Mm. R. A. 10 Secunden lang. Während der Reizung Beschleunigung, dann kurzer Stillstand des Herzens.
9h 6m	12 12 12	Vagus bei 70 Mm. R. A. 10 Secunden gereizt. Nach der Reizung 8 Schläge in 20 Sec.
9h 11m	12	Vagusreizung wie vorher. Nach der Reizung 11 Schläge in 20 Secunden.
9h 20m	11	Vagusreizung mit 60 Mm. R. A. ohne Effect. Bei Sinusreizung während derselben deutliche Beschleunigung. Muscarin ohne Wirkung.

Versuch 3.

Beide Vagi präparirt und auf ihre Reizbarkeit geprüft. Ihre Reizung bei 80 Mm. R. A. ist von Herzstillstand gefolgt. Ebenso erfolgt auf Sinusreizung mit 80 Mm. R. A. sofort Stillstand. Um 11h 50m wird ein Tropfen einer schwefelsauren Muscarinlösung subcutan injicirt: um 11h 54m vollkommener Stillstand des Herzens. Vor der Vergiftung mit Muscarin hatte das Herz 15 Schläge in 20 Secunden gemacht.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
11h 54m	—	Subcutane Injection von 0,0005 gm. Physostygmin. sulfur.
11h 55½m	Vorhöfe 4 Ventrikel 0	
12h 4m	—	Leise Bewegungen der Vorhöfe, Ventrikel stehen ununterbrochen still.
12h 8m	Vorhöfe 9 Ventrikel 0	Die Vorhofcontractionen sind sehr oberflächlich.
12h 12m	Vorhöfe 10 Ventrikel 0	
12h 15m	Vorhöfe / Ventrikel \ 6 5 6	Schwache aber regelmässige Herzbewegungen.
12h 16m	6 6 6	
12h 17m	—	Wieder längerer diastolischer Stillstand.
12h 18m	7 6 6	
12h 19m	6 6 6	
12h 20m	8 8 8	
12h 21m	9 9 9	
12h 22m	8 8 8	
12h 25m	9 9 9	
12h 26m	11 11 11	
12h 29m	11 12 11	Vagusreizung und Sinusreizung sind ohne Wirkung. — Das Herz schlägt noch um 2h 15m. Ende des Versuchs.

VII.

Coniin.

Zum Beschluss dieser Skizze haben wir noch die Wirkung des Coniin einer kurzen Betrachtung zu unterziehen. Dieses Gift wirkt nach KÖLLIKER*) nur wenig energisch auf die Thätigkeit des Froschherzens ein. Auf grosse Dosen hin wird die Stärke der Herzcontractionen einigermassen beeinträchtigt.

Die von mir angestellten Versuche ergaben, dass das Coniin in der Regel in mässigen Dosen (0,001—0,003 gm.) eine ziemlich merkbare, wiewohl sehr allmälig erfolgende Herabsetzung der Zahl der Herzschläge bedingt, deren Qualität es vollständig unverändert lässt. Stillstand des Herzens konnte ich auch mit den grössten Dosen dieses Giftes niemals erzeugen.

Die Reizung des Vagus verliert auch durch die Wirkung des Coniins den Einfluss auf die Herzbewegungen, wiewohl viel langsamer als dies bei den anderen Giften zu geschehen pflegt. (Vergl. Vers. 2, 3.) Dagegen hat hier sowohl die Reizung des Venensinus ihre hemmende Wirkung auf den Herzschlag behalten, als auch die nachherige Vergiftung mit Muscarin sofort den gewohnten diastolischen Herzstillstand hervorbringt. Der primäre Muscarinstillstand kann hingegen durch das Coniin nicht gehoben werden.

*) Virchow's Archiv X

Die Wirkungen des Coniin auf das Herz sind demnach denjenigen des Curare am meisten ähnlich, und bestehen ausser einer geringfügigen Herabsetzung der Zahl der Herzschläge in einer Lähmung der Vagusenden, während die eigentlichen Hemmungscentra durch dieses Gift in ihrer Erregbarkeit nicht alterirt werden.

Als Belege dienen die nachstehenden Protocolle.

Versuch 1.

Herz blosgelegt. Frosch nicht decapitirt.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt.	19 18 18	
9h 50m	—	Injection von 0,002 gm. Coniinum muriat.
9h 55m	20 20 20	
9h 56m	19 21 21	
9h 57m	20 20 19	
9h 58m	20 20 18	
9h 59m	18 18 18	
10h 3m	18 18 18	
10h 7m	17 17 18	
10h 9m	17 17 17	
10h 11m	16 17 16	
10h 13m	15 16 17	
10h 14m	16 16 16	
10h 16m	15 16 15	
10h 18m	15 15 16	
10h 20m	—	0,001 gm. Coniin. muriat subcutan injicirt.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden	Bemerkungen.
10h 21m	15 14 15	Der Frosch hat Krämpfe.
10h 22m	14 14 14	
10h 23m	14 13 13	
10h 25m	13 14 14	
10h 26m	14 14 14	
10h 30m	—	0,001 gm. Coniin muriat.
10h 32m	13 12 13	
10h 33m	13 13 13	
10h 35m	13 14 13	Herzbewegungen sehr schwach.
10h 40m	12 11 11	
10h 41m	11 10 10	
10h 42m	10 11 11	
11h 10m	9 8 8	Allmäliges, sehr langsames Erlöschen der Herzthätigkeit. — Ende des Versuchs.

Versuch 2.

Starker Frosch. Herz blosgelegt. Die N. N. vagi beiderseits am Halse blosgelegt, durchschnitten und das peripherische Ende an einer feinen Ligatur befestigt. Auf Reizung des linken Vagus bei 120 Mm. R. A. erfolgt sofort Stillstand des ganzen Herzens.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden	Bemerkungen.
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt	14	
4h 37m	—	0,001 gm. Coniin muriat. in den Lymphsack des Oberschenkels injicirt.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
4h 40m	14	Reizung bei 120 Mm. R. A. bewirkt einige Secunden dauernden Stillstand; dann 13 Schläge in 20 Secunden.
4h 42m	14	5 Secunden lang mit 120 Mm. R. A. gereizt; hierauf Stillstand von 5 Secunden, dann 12 Schläge in 20 Secunden
4h 44m	14	Reizung wie zuvor. Hierauf 5 Secunden Stillstand. Dann 10 Pulse in 20 Secunden.
4h 46m	15	Ebenso.
4h 47m	14	0,001 gm. Coniin. muriat. subcutan injicirt.
4h 52m	15	Mit 120 Mm. R. A. 5 Secunden lang gereizt. Hierauf 5 Secunden Stillstand. Dann 9 Pulse in 20 Secunden.
4h 55m	14	Reizung wie vorher 5 Secunden Stillstand. Dann 13 Pulse in 20 Secunden.
4h 57m	14	Reizung wie vorher. Darauf 2 Secunden Stillstand. Dann 13 Pulse in 20 Secunden.
5h 0m	14	Reizung wie zuvor. Darauf 2 Secunden Stillstand. Dann 12 Pulse in 20 Secunden.
5h 1m	13	Reizung wie vorher. Diesmal ohne jede Wirkung.
5h 3m	14	Bei 120 Mm. R. A. 8 Secunden lang gereizt. Ohne Wirkung; 15 Pulse in 20 Secunden.
5h 6m	12	Reizung wie vorher. Wieder kurzer Stillstand. Nachher 13 Pulse in 20 Secunden.
5h 8m	—	0,0005 gm. Coniin. mur. subcut injicirt.
5h 10m	14	Reizung mit 120 Mm. R. A. 6 Secunden lang ohne Erfolg.
5h 12m	13	Reizung wie zuvor. Nach der Reizung 11 Pulse in 20 Secunden.
5h 14m	13	Reizung wie zuvor. Nach der Reizung 13 Pulse in 20 Secunden.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
5h 16m	13	Reizung bei 100 Mm. R. A. 10 Secunden lang; ohne Wirkung.
5h 17m	—	0,0005 gm. Con. mur subcut.
5h 19m	13	Reizung wie vorher. Nach der Reizung 14 Pulse in 20 Secunden.
5h 20m	12	Reizung wie vorher; ohne Wirkung.
5h 22m	13	Reizung mit 90 Mm. R. A. 10 Secunden lang; ohne Wirkung.
5h 24m	—	0,0001 gm. Coniin muriat.
5h 29m	11	Reizung mit 80 Mm. R. A. 15 Secunden lang; ohne Wirkung.
5h 30m	12	Reizung mit 80 Mm. R. A. 15 Secunden; ohne Wirkung.
		Ende des Versuchs 6 Uhr Vagus ganz unreizbar. Das Herz schlägt noch fort.

Versuch 3.

Starker Frosch. Herz blosgelegt. N. N. vagi präparirt. (Anordnung wie in Versuch 2). Rechter Vagus sehr gut reizbar: Stillstand bei Reizung mit 110 Mm R. A.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
Vor der Vergiftung mehrmals gezählt	19	
11h 33m	19	Reizung des Vagus bei 110 Mm R. A. 13 Secunden lang kein Stillstand. Nach der Reizung 18 Pulse in 20 Secunden
11h 38m	17	Reizung bei 100 Mm. R. A. 3 Secunden lang. Ohne Wirkung

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 20 Secunden.	Bemerkungen.
11^h 43^m	16	Reizung bei 60 Mm. R. A. 5 Secunden lang. Nach der Reizung 17 Schläge in 20 Secunden.
11^h 46^m	15	Reizung bei 60 Mm. R. A. Nach der Reizung 16. 16. 15. in je 20 Secunden.
11^h 49^m	14	Wie vorher. Nach der Reizung 15 Pulse in 20 Secunden.
11^h 54^m	15	Wie vorher. Nach der Reizung 16 Pulse in 20 Secunden.
11^h 56^m	14	Reizung bei 20 Mm. R. A. 10 Secunden lang. Nach der Reizung 15 Pulse in 20 Secunden.
12^h 5^m	13	Ebenso gereizt. Nach der Reizung 15 Pulse in 20 Secunden.
		Der Vagus ist nicht mehr reizbar. Reizung auf beiden Seiten bringt keine Aenderung der Schlagzahl mehr hervor.
13^h 31^m	—	Subcut. Injection von einem Tropfen 0,1 % schwefelsaurer Muscarinlösung.
12^h 38^m	Ventrikel 10	Vorhöfe stehen in voller Diastole still
12^h $36\frac{1}{2}^m$	—	Completer Herzstillstand.
12^h 40^m	—	Subcutane Injection von einem Tropfen einer schwefelsauren Hyoscyaminlösung. Das Herz fängt nach 20 Secunden wieder regelmässig zu pulsiren an. Ende des Versuchs.

Versuch 4.

Herz blosgelegt. Auf subcutane Injection von einem Tropfen schwefelsaurer Muscarinlösung erfolgt in kurzer Zeit Herzstillstand.

Zeit	
9^h 45^m	Injection von 0,005 gm. Coniin. muriat
9^h 46^m	Einige Herzbewegungen, die aber sofort wieder in Stillstand übergehen.
9^h 49^m	Wieder einige unregelmässige Pulse. Dann wieder Stillstand.
9^h 50^m	Die Ventrikel machen mehrere Schläge. Die Vorhöfe stehen still.
10^h 10^m	Ventrikel machen 4 aufeinander folgende Schläge. Vorhöfe stehen still
10^h 15^m	Die Ventrikel contrahiren sich auf mechanische Reize nicht. Anhaltender Stillstand
10^h 20^m	Es wird dem Frosch ein Tropfen einer Lösung von schwefelsaurem Daturin injicirt, worauf sofort lebhafte regelmässige Herzbewegungen sich einstellen. — Versuch beendet

Schlussbemerkungen.

Alle die Gifte, deren Wirkungen wir im Vorstehenden dargelegt haben mit Ausnahme des Muscarin, theilen die gemeinsame Eigenschaft, dass sie es unmöglich machen, das Hemmungscentrum vom Halsvagus aus zu erregen.

Während dies Verhalten bei dem Atropin (Daturin und Hyoscyamin), Calabar, Physostygmin, Aconitin, Delphinin und Veratrin (Upas) darin seine Begründung fand, dass diese Gifte die Erregbarkeit der im Herzen gelegenen Hemmungscentra selbst theils in verschiedenen Graden herabsetzten, theils vernichteten, sahen wir, dass eine zweite Gruppe: Nicotin, Coniin, (Curare) diese Wirkung nur dadurch herstellen, dass sie gleichsam die Brücke abbrechen, welche die Endigungen des Vagus im normalen Zustande mit den Hemmungscentris in Verbindung setzt, indem sie die Erregbarkeit der letzteren vernichtet.

Als Criterium für diese wichtige Unterscheidung diente uns das Verhalten gegen Sinusreizung und Muscarin: die erste Gruppe reagirte nicht mehr auf diese Reize, während die letztere ebenso darauf antwortete, wie es unter normalen Verhältnissen geschieht.

In beiden Fällen hatte es sich hier um eine Herabsetzung der Erregbarkeit gehandelt. Wir haben aber auch Giftwirkungen kennen gelernt, die darin bestehen, dass sie die Erregbarkeit gewisser im Herz gelegener Nervencentra erhöhen: (Aconitin und Nicotin.)

Ferner erkannten wir eine dritte Hauptkategorie von Giftwirkungen: Gifte, die als Reize oder vielmehr als eine fortgesetzte Reihe von Reizen auf die Nervencentra wirken: so Muscarin und Nicotin, welche das Hemmungscentrum und das Aconitin, das die excitomotorischen Centren reizt.

Endlich zeigten sich uns Aconitin, Delphinin, Veratrin (Upas) als Gifte, die ausser ihren Beziehungen zum Nervensystem eine specifische Wirkung auf die Muskelsubstanz des Herzens ausüben, welche sie nach vorausgehender Steigerung ihrer Erregbarkeit vollständig ihrer vitalen Eigenschaften berauben. —

Unsere Schlüsse beruhen auf folgenden physiologischen Voraussetzungen:

1) Das Froschherz besitzt automatische Nervencentra:

a) Hemmungscentra.

b) excitomotorische Centra.

2) Diese beiden Centra können im normalen Zustande vom Gehirn aus durch centrifugale Nervenfasern erregt werden, die im Halsvagus verlaufen.

3) Die Endigungen dieser Vagusfasern sind nicht identisch mit den oben genannten automatischen Centren. Es müssen vielmehr Verbindungsstücke angenommen werden, durch welche die Endigungen des Vagus mit den die automatischen Centra zusammensetzenden Ganglienzellen in Communication stehen.

4) Die automatischen Centra des Froschherzens sind nicht in bestimmter Weise localisirt. Wiewohl man ihren Hauptsitz in den Venensinus (Hemmung) und die Basis des Ventrikel (excitomotorisch) verlegen muss, so sprechen doch Thatsachen dafür, dass überall im Herzen beide Arten von Ganglien nebeneinander vorkommen. Die Bewegungen der einzelnen Herzabschnitte sind in gewissem Grade unabhängig von einander.

5) Der Ventrikel nimmt als quergestreiften Muskel dem übrigen Herzen gegenüber eine Sonderstellung ein und ist als solcher den für die quergestreifte Muskelsubstanz bestehenden Gesetzen unterworfen (Ermüdung, Lähmung, Tetanus).

Inwieweit es erlaubt ist, von den hier für das Froschherz erwiesenen Thatsachen Schlüsse auf das Säugethierherz zu ziehen, habe ich hier nicht die Aufgabe festzustellen. Es besteht schon eine grosse Anzahl von Arbeiten, welche Theile dieser wichtigen Aufgabe glücklich gelöst haben.

Die vorstehenden Versuche wurden zum grössten Theil im physiologischen Institute des Herrn Professor C. Ludwig angestellt, und ich ergreife mit Freuden die Gelegenheit, an dieser Stelle ihm meinen Dank auszudrücken für die Freundlichkeit, mit welcher er mir die nöthigen Hilfsmittel zur Verfügung stellte.

Erklärung der Tafel.

Fig. I. Contractionen des Herzens vor der Vergiftung.

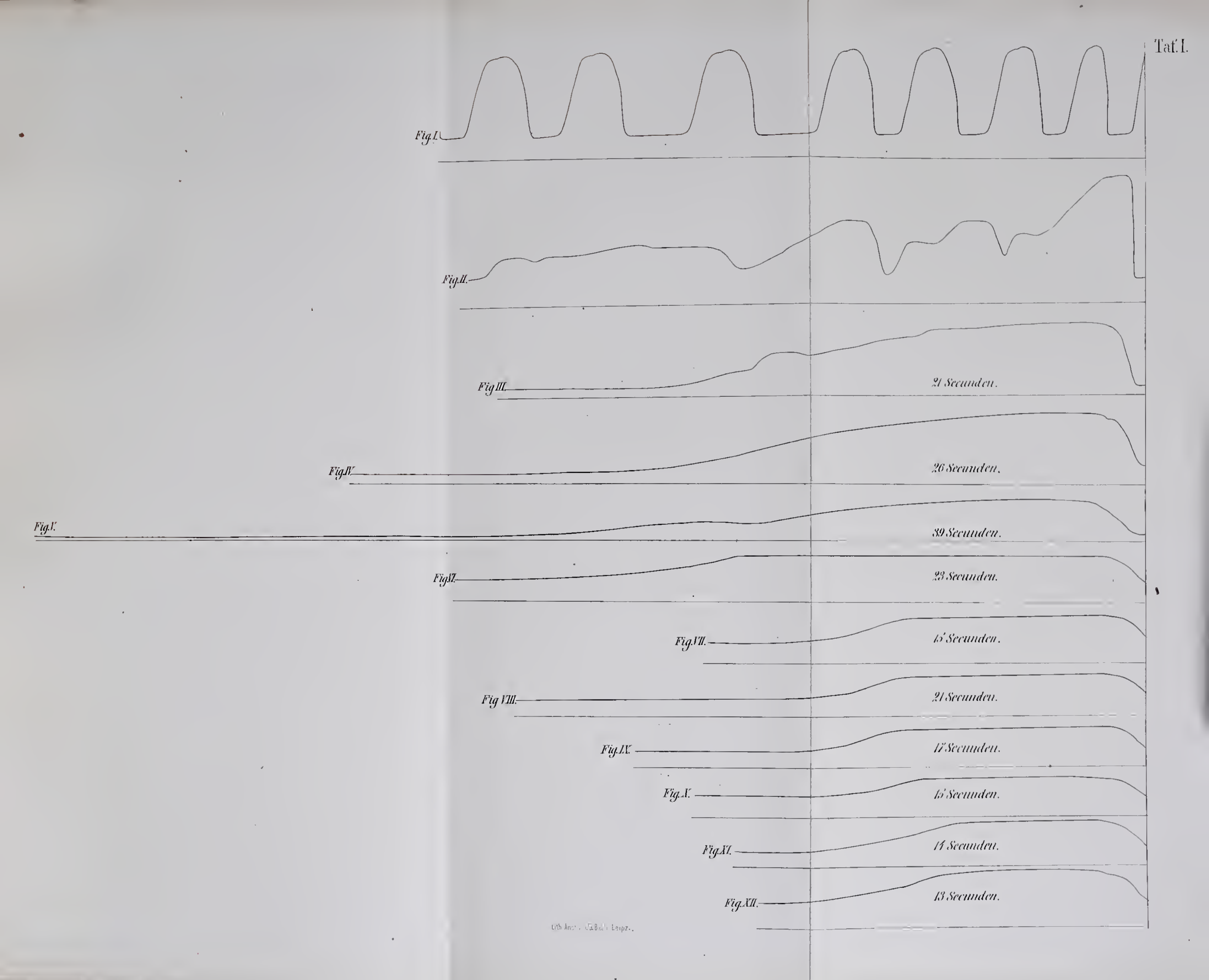
Fig. II. Die ersten drei Contractionen, nachdem das mit Veratrinlösung gemischte Serum in das Herz gelangt war.

Fig. III. Die hierauf unmittelbar folgende nächste Contraction.

Fig. IV—XII. Einzelne tetanische Herzcontractionen, allmälig an Stärke und Länge abnehmend.

Anmerkung. Die von Fig. III an beigefügten Zahlen geben die Zeitdauer der einzelnen Contractionen an. - Die Curven sind von rechts nach links abzulesen.

Druck von Leopold & Bär in Leipzig.


Taf. I.
Fig. I.
Fig. II.
Fig. III.
21 Secunden.
Fig. IV.
26 Secunden.
Fig. V.
39 Secunden.
Fig. VI.
23 Secunden.
Fig. VII.
15 Secunden.
Fig. VIII.
21 Secunden.
Fig. IX.
17 Secunden.
Fig. X.
15 Secunden.
Fig. XI.
14 Secunden.
Fig. XII.
13 Secunden.

